

**A GASZTRODUODENÁLIS MUKÓZA KÁROSODÁS ÉS REGENERÁCIÓ
VIZSGÁLATA ÁLLATKISÉRLETES MODELLEKBEN:
A DEFENZÍV OLDAL JELENTŐSÉGE**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Vincze Áron

Programvezető: Dr. Fischer Emil (POTE Gyógyszertani Intézet, Pécs)

Alprogramvezető: Dr. Mózsik Gyula (POTE I.sz. Belklinika, Pécs)

Tutor: Dr. Mózsik Gyula (POTE I.sz. Belklinika, Pécs)

Dr. Szabó Sándor (Dept. of Pathology & Pharmacology, UC
Irvine, Irvine, CA, USA)

Pécsi Orvostudományi Egyetem

Pécs, 1997

TARTALOMJEGYZÉK

1.	Az értekezésben használt rövidítések	1
2.	Bevezetés	2
3.	A nyálkahártya károsodás és védelem mechanizmusai	4
3.1.	<u>Nyálkahártya károsodás</u>	4
3.1.1.	<i>Vaszkuláris változások</i>	4
3.1.2.	<i>Szöveti hipoxia</i>	4
3.1.3.	<i>Szabadgyökreakciók</i>	5
3.1.3.1.	Szabadgyökök keletkezése a szervezetben	6
3.1.3.2.	Szabadgyökök károsító hatása	8
3.1.3.3.	Szabadgyökreakciók közömbösítésének endogén útja	9
3.1.3.4.	Szabadgyökreakciók szerepe a nyálkahártya károsodás kialakulásában	9
3.1.3.5.	A káros szabadgyök reakciók exogén módosításának lehetősége	10
3.1.4.	<i>Az alkohol okozta nyálkahártya károsodás mechanizmusai</i>	12
3.2.	<u>A nyálkahártya védelem mechanizmusai</u>	13
3.2.1.	<i>Mukusz és bikarbonát szekréció</i>	13
3.2.2.	<i>Az epitél sejtek intrinzik védekezőképessége</i>	14
3.2.3.	<i>Mukózális vérátáramlás</i>	15
3.2.4.	<i>Citoprotekció, gasztroprotekció</i>	15
3.3.	<u>A nyálkahártya károsodás helyreállításának folyamatai</u>	16
3.3.1.	<i>Restitúció</i>	16
3.3.2.	<i>Epitéliális sejtnövekedés</i>	17
3.3.3.	<i>Akut sebggyógyulás</i>	17
3.3.4.	<i>Növekedési faktorok a sebggyógyulásban</i>	18
3.3.4.1.	A növekedési faktorok általános tulajdonságai	19
3.3.4.2.	Epidermalis növekedési faktorok	19
3.3.4.3.	Trombocita eredetű növekedési faktorok	20
3.3.4.4.	Fibroblaszt növekedési faktorok	21
3.3.4.5.	TGF- β és IGF család	21
3.3.5.	<i>A gasztrooduodenális nyálkahártya károsodás közvetlen kezelésének lehetősége</i>	22
4.	Célkitűzések	24
4.1.	<u>Szabadgyökreakciók elemzése akut nyálkahártya károsodás és védelem során</u>	24
4.1.1.	<i>Szabadgyökreakciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban</i>	24
4.1.2.	<i>Szabadgyökreakciók változása a gasztroprotekció kifejlődése során</i>	25
4.2.	<u>A citoprotekció és a vagális innerváció kapcsolata</u>	26

4.3.	<u>A β-karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok</u>	27
4.3.1.	<i>A mellékvese szerepe</i>	27
4.3.2.	<i>Endogén proszttaglandinok és szulfhidridek szerepe</i>	28
4.3.3.	<i>Vaszkuláris károsodás elemzése</i>	28
4.4.	<u>Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata</u>	29
4.5.	<u>Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására</u>	29
4.6.	<u>Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében</u>	30
5.	Módszerek	31
5.1.	<u>Kísérleti állatok</u>	31
5.2.	<u>A gasztroduodenális nyálkahártya károsodás modelljei</u>	31
5.2.1.	<i>Az akut gyomornyálkahártya károsodás előidézése</i>	31
5.2.2.	<i>Krónikus duodenális fekély kiváltása</i>	32
5.3.	<u>Gasztroprotekcio vizsgálata</u>	32
5.3.1.	<i>Gasztroprotektív szerek</i>	32
5.3.2.	<i>A gyomorszekréció vizsgálata</i>	32
5.3.3.	<i>Sébészi vagotómia</i>	33
5.3.4.	<i>Adrenalektómia</i>	33
5.3.5.	<i>A szulfhidridek szerepének értékelése</i>	33
5.3.6.	<i>Vaszkuláris permeabilitás vizsgálata</i>	33
5.3.7.	<i>A gyomornyálkahártya feldolgozása</i>	34
5.3.7.1.	<i>Szabadgyökös paraméterek meghatározása</i>	34
5.3.7.2.	<i>A gyomornyálkahártya proszttaglandin szintjének meghatározása</i>	35
5.3.8.	<i>Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata</i>	35
5.4.	<u>A nyombélfekély gyógyulásának értékelése</u>	35
5.4.1.	<i>Krónikus duodenális fekély kezelése</i>	35
5.4.2.	<i>Makroszkópos értékelés</i>	36
5.4.3.	<i>Szöveti értékelés</i>	36
5.5.	<u>Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében</u>	38
5.5.1.	<i>Állatok és szövetminták előkészítése</i>	38
5.5.2.	<i>Biokémiai és molekuláris biológiai kísérletek</i>	38
5.5.2.1.	<i>ELISA technika</i>	38
5.5.2.2.	<i>Western blot</i>	39
5.5.2.3.	<i>Reverz-transzkriptáz PCR</i>	39
5.5.2.4.	<i>In situ hibridizáció</i>	40
5.5.3.	<i>Morfológiai tanulmányok</i>	41
5.6.	<u>Statisztikai értékelés</u>	42
6.	Eredmények	43
6.1.	<u>Szabadgyökreakciók elemzése akut gyomornyálkahártya károsodás és védelem során</u>	43
6.1.1.	<i>Szabadgyökreakciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban</i>	43

6.1.2.	<i>Szabadgyökreakciók változása a gasztroprotekcio kifejlödése során</i>	48
6.2.	<u>A citoprotekcio és a vagális innerváció kapcsolata</u>	53
6.3.	<u>A β-karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok</u>	55
6.3.1.	<i>A mellékvese szerepe</i>	55
6.3.2.	<i>Endogén proszttaglandinok szerepe</i>	56
6.3.3.	<i>Endogén szulfhidrelek szerepe</i>	58
6.3.4.	<i>Vaszkuláris károsodás elemzése β-karotinnal létrehozott gasztroprotekcio során</i>	58
6.4.	<u>Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata</u>	60
6.5.	<u>Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására</u>	62
6.5.1.	<i>Ulkusz nagyság és súlyosság</i>	62
6.5.2.	<i>Gyógyulási ráta</i>	63
6.5.3.	<i>A fekély gyógyulás mikroszkópos elemzése</i>	64
6.6.	<u>Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében</u>	71
6.6.1.	<i>Biokémiai, molekuláris biológiai kísérletek</i>	71
6.6.2.	<i>Ulkusz kifejlödés és gyógyulás</i>	78
7.	Diszkusszió	80
7.1.	<u>Szabadgyökreakciók elemzése akut nyálkahártya károsodás és védelem során</u>	80
7.1.1.	<i>Szabadgyökreakciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban</i>	80
7.1.2.	<i>Szabadgyökreakciók változása a gasztroprotekcio kifejlödése során</i>	81
7.2.	<u>A citoprotekcio és a vagális innerváció kapcsolata</u>	82
7.3.	<u>A β-karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok</u>	83
7.3.1.	<i>A mellékvese szerepe</i>	83
7.3.2.	<i>Endogén proszttaglandinok</i>	84
7.3.3.	<i>Endogén szulfhidrelek</i>	84
7.3.4.	<i>Vaszkuláris károsodás</i>	84
7.4.	<u>Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata</u>	85
7.5.	<u>Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására</u>	86
7.6.	<u>Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében</u>	88
8.	Az értekezésben leírt új eredmények összefoglalása	91
9.	Humán vonatkozások	93
9.1.	<u>Citoprotekcio, gasztroprotekcio</u>	93
9.2.	<u>Szabadgyökreakciók</u>	93
9.3.	<u>Retinoidok</u>	94
9.4.	<u>Növekedési faktorok</u>	95

10.	Referenciák	97
11.	Saját közlemények listája	113
11.1.	<u>Összefoglalók</u>	113
11.2.	<u>Cikkek</u>	121
11.3.	<u>Könyvfejezetek</u>	124
11.4.	<u>Szerkesztett könyv</u>	127
11.5.	<u>Kongresszusi előadások jegyzéke</u>	127
	11.5.1. <i>Magyar nyelven</i>	127
	11.5.2. <i>Angol nyelven</i>	128
12.	Köszönetnyilvánítás	130

1. Az értekezésben használt rövidítések

aFGF	<i>savi fibroblaszt növekedési faktor (acidic fibroblast growth factor)</i>
ATP	<i>adenozin trifoszfát</i>
bFGF	<i>bázikus fibroblaszt növekedési faktor (basic fibroblast growth factor)</i>
CAT	<i>kataláz (catalase)</i>
EGF	<i>epidermális növekedési faktor (epidermal growth factor)</i>
ELISA	<i>enzim-kötött immunsorhens esszé (enzyme-linked immunosorbent assay)</i>
FGF	<i>fibroblaszt növekedési faktor (fibroblast growth factor)</i>
GPx	<i>glutation-peroxidáz</i>
GSH	<i>glutation</i>
IGF-1	<i>inzulin-szerű növekedési faktor 1 (insulin-like growth factor 1)</i>
KGF	<i>keratinocita növekedési faktor (keratinocyte growth factor)</i>
L	<i>lipid</i>
MDA	<i>malondialdehid</i>
NEM	<i>N-etil-maleimid</i>
NSAID	<i>nem-szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroid antiinflammatory drug)</i>
PDGF	<i>trombocita-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor)</i>
PG	<i>prostaglandin</i>
RT-PCR	<i>reverz transzkriptáz - polimeráz láncreakció (reverse transcriptase - polymerase chain reaction)</i>
SH	<i>szulfhidril</i>
SOD	<i>szuperoxid dismutáz</i>
TGF- β	<i>transzformáló növekedési faktor β (transforming growth factor β)</i>
VEGF	<i>vaszkuláris endotél növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)</i>
VPF	<i>vaszkuláris permeabilitási faktor (vascular permeability factor)</i>

2. Bevezetés

A gyomor és nyombélfekély gyakori, jól ismert betegségek, amelyek pontos leírása a múlt század elejéről származik. A betegség prevalenciája és incidenciája a legtöbb országban az utóbbi évtizedekben jelentősen változott. Észak-Amerikában és Nyugat-Európában az incidencia csökkenő tendenciát mutat, ennek ellenére a populáció mintegy 10%-a életének legalább egy szakaszában szenved peptikus fekélybetegségben (1). Dél-Afrikában, Kínában és Japán egyes részein viszont a fekélybetegség gyakoriságának növekedését írták le (2,3).

A szövődménymentes fekélyek csökkenését a H_2 receptor antagonisták és újabban a proton pumpa gátlók mind szélesebb körű terápiás alkalmazásával magyarázzák (4). Az ulkusz szövődményeinek gyakorisága azonban, például a perforáció és a vérzés, nem változott vagy kis mértékben még emelkedett is az utóbbi időszakban (5). Így a betegség kezelésében elért eredmények ellenére a fekélybetegség természete nem változott. A centrális és perifériás idegrendszeri mechanizmusok, valamint a nyálkahártya lokális folyamatainak mind teljesebb feltárása ellenére az ulkuszbetegség patogenezise még sok vonatkozásban ma sem tisztázott teljesen (1,6-9).

A fekélybetegség az utóbbi évtizedben közegészségügyi problémává is vált a *Helicobacter pylori* etiológiai szerepének felismerésével (9,10). A nem szteroid gyulladáscsökkentők mellett a *H. pylori* infekciót vélik a fekélybetegség második legfőbb okának. Mindkét kóroki tényező az átlag populáció nagy részét érinti, azonban a hozzájuk kapcsolódó patogenetikai mechanizmusok nem tisztázottak, következésképpen az okozati kezelés és megelőzés kérdése sem megoldott.

Az utóbbi években az agresszív (sósav, pepszin) és defenzív (bikarbonát, mukusz, mukózális vérátáramlás, stb.) faktorok közötti egyensúly megbomlását hangsúlyozták a fekélybetegség kialakulásában (8,11,12). A terápiás törekvések azonban még ma is többnyire

csak az agresszív faktorok csökkentését célozzák (savkötők, savszekréció gátlók, sebészi vagotómia) (12).

Az elmúlt évtizedben a gyomornyálkahártya védelem olyan speciális formáját ismerték fel állatkísérletekben, amely a gyomor sav és pepszin szekréciójának gátlásától független mechanizmusokon keresztül érvényesült (13,14). Ezt a jelenséget a gyomorban "citoprotekció"-nak nevezték el (13,14). A felismerést követően a korábbi szemlélettel szemben a defenzív tényezők szerepét mind fontosabbnak tartják a gasztroduodenális nyálkahártya integritásának fenntartásában és a károsodás helyreállításában.

Szintén a közelmúltban kezdődött vizsgálatok mutattak rá a lokális szöveti faktorok, így a növekedési faktorok sebgyógyulásban betöltött szerepére. Az ektoderma sebeihez hasonlóan tekinthetők tulajdonképpen a nyálkahártya fekélyei is, hiszen az érújdonképződés, sarjszövet kialakulása, a sérült terület új hámmal fedése a "külső" sebek gyógyulásával megegyező folyamatok. Ezen felismerés révén a növekedési faktorok alkalmazása a fekélyek gyógyításában új fejezetet nyitott (15,16).

Az értekezés következő részében a nyálkahártya károsodás és védelem fontosnak tartott kérdéseit foglaltam röviden össze. Azokat a folyamatokat igyekeztem kiemelni az áttekintésben, amelyek saját vizsgálataink fő irányait is képezték. Az értekezésben ismertetett kísérletes munkát a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Laboratóriumában, valamint amerikai tanulmányutam során a Brigham & Women's Hospital (Harvard Medical School, Boston, MA), Department of Pathology, Chemical Pathology Laboratory-ban és a VA Medical Center Long Beach (University of California, Irvine, CA), Experimental Pathology & Pharmacology Laboratory-ban végeztem.

3. A nyálkahártya károsodás és védelem mechanizmusai

3.1. Nyálkahártya károsodás

A kémiai anyagok okozta gyomornyálkahártya károsodás súlyossága általában az alkalmazott citotoxikus anyag koncentrációjától, a kontaktus időtartamától valamint antiszekretoros vagy citoprotektív anyagok jelenlététől függ, azonban a károsodás kialakulásának időbeli megjelenése hasonló (17,18). Az első lépés ebben a folyamatban a károsító anyagnak/hatásnak kitett felületi epitel sejtek pusztulása és leválása. Ez a folyamat elkerülhetetlennek tűnik, ugyanis még protektív szerek adása után is bekövetkezik (19). A felületi sejtek leválása és új sejtekkel való pótlása a nyálkahártya károsodás kiváltását követően néhány percen belül megkezdődik (20).

3.1.1. Vaszkuláris változások

A relative átjárhatatlan epitel sejtek átmeneti elvesztése lehetővé teszi az 0,1-0,2 N sósav, pepszin, gyomor lipáz és a károsító kémiai anyag bejutását a mélyebb nyálkahártya rétegekbe. Ennek következtében egyrészt a venulákban vazospasmus, az arteriolákban dilatáció jelentkezik, amelyeknek eredményeként a kapillárisok permeabilitása fokozódik (21). Ezen keringési eltérések isémiát és ödémát okozhatnak a mukózában. Néhány percen belül a kapillárisok fala a vörösvértestek számára is átjárhatóvá válik, és a mukóza különböző sejtjei pusztulni kezdenek. A hemorrágiás-nekrotikus léziók a mukóza 90%-át is fedhetik és a szövet mélységében a mukóza közepéig terjedhetnek (17).

3.1.2. Szöveti hipoxia

A vaszkuláris károsodás morfológiai és funkcionális igazolása mellett vitatott a szöveti hipoxia oki szerepe a nyálkahártya károsodás kialakulásában. Biokémiai vizsgálatok adnak lehetőséget a nyálkahártya funkcionális állapotának megítélésére és ezen keresztül

következtetni lehet a hipoxia jelenlétére vagy hiányára. A legfőbb energia raktározó molekula, az adenzin trifoszfát (ATP) képződése döntő mértékben mitokondriumokban zajló biológiai oxidáció következménye, és hipoxiás körülmények között az ATP intracelluláris szintje csökken. A csökkent ATP produkció következtében számos sejt funkció is károsodik, melyek közül talán a legfontosabb és legenergiaigényesebb a membrán ion transzport (22).

A gyomornyálkahártya membrán enzimekkel működő energia rendszere a gyomornyálkahártyában jól definiált (23,24). Ezek a vizsgálatok igazolták, hogy a károsodás korai szakaszában, amikor vaszkuláris léziók már morfológiailag igazoltan jelen vannak, az ATP szintje a nyálkahártyában még nem csökken. Később, alkohol esetén 15 perccel annak beadását követően azonban a gyomornyálkahártya ATP szintje átmenetileg csökken, majd a későbbi periódusban (30-60 perc) ismét emelkedni kezd. Az ATP produkció viszont oxidatív foszforiláció vagy jelentősen megnövekedett glikolízis révén lehetséges. Ezutóbbi azonban a laktát szint emelkedését eredményezné, amit patkány gyomornyálkahártya preparátumaiból nem sikerült igazolni (23). A fenti kísérleti adatok a nyálkahártya egészét érintő tartós hipoxia ellen szólnak, nem zárják ki azonban kisebb, körülírt területekre - esetlegesen a léziók helyére - lokalizált oxigén hiányt.

3.1.3. Szabadgyököreakciók

A szuperoxid dizmutáz (SOD) felfedezése (25) óta a szabadgyökökkel foglalkozó tanulmányok száma jelentősen növekszik. A szabadgyököknek fontos fiziológiai, patofiziológiai szerepük van például leukociták baktericid hatásában, fizikai hatások, kémiai ágensek vagy isémia/reperfúzió okozta szövetkárosodásban (26,27). Az utóbbi években számos közlemény hangsúlyozza az oxigén szabadgyökök jelentőségét a gasztrointesztinum mikrocirkulációs zavarainak és parenchymás károsodásainak patogenezisében. A szabadgyök reakciók szerepet játszanak a kémiai ágensekkel előidézett gyomornyálkahártya

károsodás kifejlődésében is (28,29)

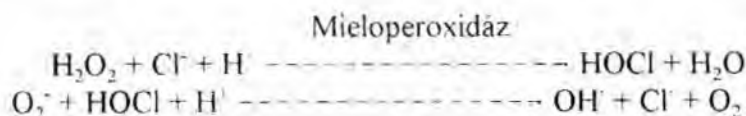
3.1.3.1. Szabadgyökök keletkezése a szervezetben

Az oxigén molekula (O_2) két párosítatlan elektronnal a külső elektron pályáin önmagában erős oxidáns, de reaktivitása alacsony párosítatlan elektronjainak paralell spinű konfigurációja miatt. Az O_2 vízzé metabolizálódhat négy elektron felvételével, de az egyes elektronok felvételekor bármelyik lépésben reaktív oxigén metabolitok képződhetnek. A molekuláris oxigén univalens redukciója szuperoxid szabadgyököt (O_2^-), divalens redukciója hidrogén peroxidot (H_2O_2) eredményez, a hidroxil gyök (OH^\cdot) pedig a H_2O_2 és a O_2 redukciójakor keletkezik. Ezek az oxigén metabolitok valamint a szinglet oxigén (1O_2) alkotják az oxigén-eredetű szabadgyökök csoportját. A hidrogén peroxid valójában nem tekinthető szabadgyöknek, mivel nincs párosítatlan elektronja. Az oxigén eredetű szabadgyökök közül a hidroxil gyök a legártalmasabb metabolit.

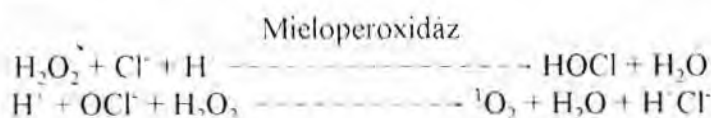
A szuperoxid gyök kétféleképpen keletkezhet a szervezetben: 1) spontán dizmutáció révén átmeneti fém komplexek, aszkorbinsav, kinonok vagy tiolok hatására; 2) enzimatis úton az oxidatív enzimek, például a citokróm oxidáz vagy mitokondriális enzimek működése során. A szuperoxid keletkezése után hidrogén peroxid és hidroxilgyök képződhet. Oxigén szabadgyökök főként a fagociták NADPH oxidáza és az endotel és parenchyma sejtek xantin oxidáza révén generálódnak, emellett azonban a ciklooxygenáz és lipoxigenáz rendszerek működése során is képződhet.

A NADPH oxidációja során NADP⁺ keletkezik és két elektron két molekula oxigénnek adódik át, amelynek révén két molekula szuperoxid keletkezik (30). A szuperoxid spontán dizmutációja révén hidrogén peroxiddá és oxigénné alakul. A hidrogén peroxid relative stabil a többi oxigén metabolithoz hasonlóan, bár önmagában is káros és fontos szerepe van a reaktív hidroxilgyökök keletkezésében. A hidroxilgyök keletkezése még

pontosan nem tisztázott, de a folyamatban a szuperoxid, hidrogén peroxid és a mieloperoxidáz közös szerepe feltételezhető az alábbi folyamat szerint (31):

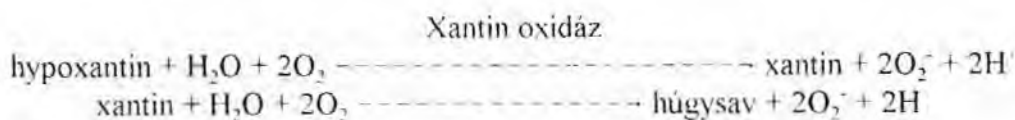


A hipoklórsav szintén fontos, a fagocitákban előforduló káros oxigén metabolit, amely a fenti egyenlet alapján képződik hidrogén peroxidból a mieloperoxidáz rendszer révén. Mieloperoxidáz függő mechanizmussal szinglet oxigén is keletkezhet (32):

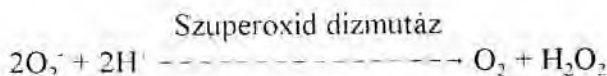


Ezen kívül szinglet oxigén keletkezhet szuperoxid spontán dizmutációja során illetve a Haber-Weiss reakció révén (33)

A szabadgyökök képződésének másik fontos útja a xantinoxidáz rendszer, ami különösen nagy jelentőségű a gasztrointesztinális rendszerben, ahol a xantin dehidrogenáz nagy mennyiségben fordul elő (34). Isémiás körülmények között a xantin dehidrogenáz xantinoxidázzá alakul, amellett hogy a megnövekedett ATP katabolizmus következményeként hipoxantin szaporodik fel. Reperfúzió során nagy mennyiségű molekuláris oxigén és hipoxantin, a xantinoxidáz szubsztrátjai, található az előzőleg hipoxiás szövetekben. Az alábbi reakciók révén keletkezik szuperoxid (33):



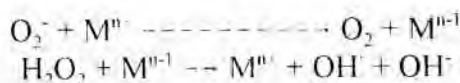
Hidrogén peroxid spontán dizmutációval és a szuperoxid dizmutáz (25) révén keletkezik:



Az enzimatis reakció sebessége lényegesen nagyobb, mint a spontán dizmutációé. A hidrogén peroxid és a szuperoxid kölcsönhatásából a Haber-Weiss reakció révén hidroxilgyökök keletkezik, ez azonban lényegesen lassúbb folyamat, mint a szuperoxid spontán dizmutációja, és így jelentősége az élő szervezetben kicsi:



Átmeneti fémek vagy kelátjaik jelenlétében azonban az alábbi, Fenton reakció néven ismert folyamat játszódik le (ahol M az átmeneti fém):

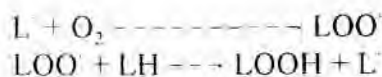


3.1.3.2 Szabadgyökök károsító hatása

Az oxigén szabadgyökök nagyfokú reakciókészségük miatt lényegében az élő sejt illetve szövet minden komponensét károsíthatják, a legfontosabb célpontok azonban a membrán foszfolipidek, az enzimatis fehérjék és a DNS. Mivel ezek a metabolitok nagyon reaktívak, az első struktúrával, amivel találkoznak, reakcióba lépnek. Emiatt általában mindenfajta szövetkárosodásban, így a gasztrointesztinális károsodásban is a sejt és organelum membránok lipid komponensének peroxidációja tűnik a legfontosabbnak. Lipidperoxidációt indíthatnak el a fent említett reaktív oxigén metabolitok az alábbiak szerint (L = telítetlen zsírsav):



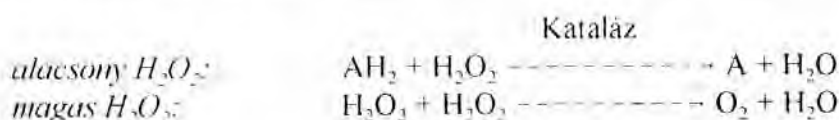
A lipid szabadgyökök lipidperoxi gyököt (LOO[•]) képeznek, amik a telítetlen zsírsavakat megtámadva lipid hidroperoxidot (LOOH) és lipid szabadgyököt képez:



A folyamat tulajdonképpen egy láncreakció, amely addig folytatódik, míg két szabadgyök reakciójából stabil, nem szabadgyök végtermék keletkezik.

3.1.3.3. Szabadgyökreakciók közömbösítésének endogén útja

Mivel oxigén szabadgyökök folyamatosan keletkeznek az élő szervezetben, az ezeket kivédő mechanizmusok is kifejlődtek. A szuperoxid dizmutáz képviseli ennek a rendszernek az egyik láncszemét. Ezen kívül fontos még a kataláz és a glutation peroxidáz, amelyek a kevésbé reakcióképes, de hosszabb élettartamuk miatt keletkezési helyüktől nagyobb távolságra eljutó és szövetkárosító hidrogén peroxidot közömbösítik. A kataláz által mediált reakció a hidrogén peroxid koncentrációjától függően kétféleképpen zajlik le (33):



A glutationperoxidáz az alábbiak szerint katalizálja a hidrogén peroxid dizmutációját:



Ezen kívül a glutationperoxidáz a lipid hidroperoxidokat is képes redukálni és így a lipidperoxidációt megállítani (35). Fontos megemlíteni, hogy nincs specifikus mechanizmus a hidroxil gyök és a szinglet oxigén közömbösítésére.

3.1.3.4. Szabadgyökreakciók szerepe a nyálkahártya károsodás kialakulásában

A gyomornyálkahártya a gasztrointesztinális traktus többi részéhez képest szokatlanul

magas koncentrációban tartalmaz redukált glutationt (36), ami arra utal, hogy a glutation fontos szerepet játszik az itt képződő szabadgyökök semlegesítésében (35). Ezen feltételezést erősítik azok a megfigyelések, amelyekben a nyálkahártya glutation szintjének deplációjával ulceratív léziókat idéztek elő mind a gyomorban (37,38), mind a vastagbélben (39). Számos szulfhidril (SH) csoportot tartalmazó vegyület (N-acetil cisztein, dimerkaptol, ciszteamin, cisztein, dimercaptoszukcinil sav, glutation, metionin, penicillamin, szukralfát, lipoik sav, tioldipropionik sav, nátrium tiosulfát) hatásos gyökfogó, és ezáltal véd a lipid peroxidáció és a gyomornyálkahártya léziók kifejlődése ellen (40). Érdekes módon SH csoport nélküli gyökfogó vegyületeket is hatásosnak találtak a nyálkahártya védelemben (A vitamin, β -karotin, E vitamin) (26). Ezek az eredmények valószínűsítik a szabadgyökök lehetséges szerepét a nyálkahártya károsodás illetve a fekélyképződés folyamatában (41). További bizonyítékokat jelentenek azok a kísérletek, amelyekben a kataláz és a szuperoxid dizmutáz intravénás adása dózisfüggően csökkentette az etanol okozta gyomornyálkahártya károsodást patkányokban (42,43).

3.1.3.5. A káros szabadgyök reakciók exogén módosításának lehetősége

Amint az a fentiekből kitűnik, gyökfogó tulajdonsággal rendelkező vegyületek alkalmasak a nyálkahártya károsodás kifejlődésének módosítására (26,40). Ezeket a különböző kémiai szerkezetű vegyületeket gyakran szulfhidril és nem szulfhidril típusú antioxidáns csoportba sorolják (26). Ez utóbbi csoportba tartozik a kísérleteink jelentős részében használt β -karotin is, így az alábbiakban ezt a vegyületcsoportot kissé részletesebben emlitem.

A karotinoidok fontos természetes tápanyagok (44,45), amelyek scavenger tulajdonsággal rendelkeznek (46,47). Több mint 600 természetesen előforduló karotinoidot

azonosítottak, ebből mintegy 50 rendelkezik A vitamin aktivitással. Ezek képezik a retinoidok alcsoportját.

A karotinoidok széles körben elterjedtek növényekben és fotoszintetikus baktériumokban, ahol két lényeges funkciójuk van: járulékos pigmentek a fotoszintézisben és a fény elleni védelemben. Mindkét funkció konjugált polién struktúrájuk következménye, mely lehetővé teszi, hogy a molekula fényt nyeljen el valamint szinglet oxigént és egyéb szabadgyököket fogjon be. Különösen azok a karotinoidok potens szabadgyök csapdák, melyek 9 vagy több konjugált kettős kötéssel rendelkeznek. Ez a hatás az A vitamin hatástól teljesen független, és általában a karotinoidok antioxidáns hatása messze felülmúlja az A vitaminét (46).

A hatás jól dokumentált *in vitro* tanulmányokban, ahol igazolódott, hogy a vegyület csoport különösen effektív (az α -tokoferollal közel egyenértékű) alacsony oxigén tenzióánál (15-20 Hgmm). Magasabb oxigén tenzió esetén (>150 Hgmm) az antioxidáns hatás romlik, az α -tokoferolhoz viszonyítva például annak csak 1/40-1/50-e (47). Mivel az élő szövetekben az oxigén nyomás viszonylag alacsony, az *in vitro* megfigyelések relevánsnak tűnnek. Valóban, *in vivo* modellekben is igazolódott a karotinoidok védő hatása az oxidatív sejt és szövetkárosodás ellen. Ez a protektív hatás részben direkt antioxidáns hatásnak, részben más antioxidáns rendszerek modulálásának a következménye (47). Az *in vitro* kísérletekben gyökcsapdaként hatásos β -karotin koncentrációja a fiziológiás szöveti szintekhez hasonló (48).

Az egyes karotinoidok szabadgyök befogó kapacitása különbözik. Szinglet oxigén esetén például a likopén kétszer hatékonyabb, mint a β -karotin. Különböző patofiziológiai folyamatoknál, ahol a szabadgyökök szerepet játszhatnak (rák, érelmeszesedés, öregedés, katarakta, stb.), a β -karotin tartható fontosabbnak mint terápiás lehetőség, mert ellentétben az A vitaminnal és derivatívumaival, nincs toxikus hatása (47). Meg kell említeni azonban,

hogy például rák kemoprevenció esetében a gyökkfogó hatáson kívül szerepe lehet a retinoid receptorokon keresztül érvényesülő gén expressziót moduláló hatásnak is, amely végső soron a sejtek növekedését és differenciálódását képes szabályozni (49).

3.1.4. Az alkohol okozta nyálkahártya károsodás mechanizmusai

Gyomornyálkahártya károsodást számos kémiai anyag (alkohol, sósav, tömény sóoldat, epesavak) (14), gyógyszer (szalicilát, nonszteroid gyulladáscsökkentők) (50), baktérium (*E. coli*, *H. pylori*), valamint komplex patofiziológiai mechanizmusok (stressz, hemorrágiás sokk) (51-54) okozhat. A károsodás és védelem mechanizmusainak tanulmányozására állatkísérletes modellekben az egyik legelterjedtebb módszer az alkohol intragasztrikus adása, mivel az hemorrágiás eroziókat és akut eroziv gasztritist idéz elő (55-57). Az alkohol mint zsiroidó agens károsítja a felszíni epitel sejtek sejtmembránját, aminek következtében az intraluminális hidrogén ionok visszadiffundálását segíti elő a mukózába (58). A hidrogén ionok és az alkohol vaszkuláris károsodást és a nyálkahártya mikrocirkulációjának károsodását okozhatják, ami a nyálkahártya leziók kiterjedéséhez vezetnek (59,60).

Az alkohol adását követően a szubmukózális venokonstrikció 9 másodperc után, az arteriola tágulat 16 másodperc után volt megfigyelhető (21). Diffúz hiperémia észlelhető az alkohol adása után 1 perccel, ami az 5. percre a gyomor körülírt területein, általában a redőzet élén még kifejezettebbé válik, más területeken viszont eltűnik. A hiperémia centrális zónájában irreverzibilis károsodás, ödéma, hemorrágia alakul ki, míg a perifériás zónában enyhébb, reverzibilis szövetkárosodás alakul ki (21). Megfigyelték, hogy a gyomor nyálkahártya károsodásban a korai hiperémia arányos a hiszosejt degranuláció mértékével is (61).

Vaszkuláris károsodást jelző festékekkel végzett állatkísérletek szintén igazolták, hogy

az etanol okozta nyálkahártya léziókban az egyik legkorábbi történés a vaszkuláris endotélium sérülése lehet (59,60). Gasztroprotektív prosztaglandinok, szulfhidrilek előzetes adása ezt a korai károsodást kivédik vagy csökkentik és nem alakul ki kiterjedt, makroszkóposan észlelhető hemorrágiás nyálkahártya lézió, de a mikroszkópikus felszíni epitel sejt károsodás változatlanul megfigyelhető (59). Ezt követően az energia-függő epitel restitúció és/vagy migráció gyorsan kijavíthatja a felületes nyálkahártya sérülést (20).

Az etanol fent említett epitel és vaszkuláris endotel sejtekre kifejtett hatásán kívül számolni kell nem specifikus, lipid és fehérje denaturáló hatásával is (62). Egyéb, közvetve vagy közvetlenül ható endogén mediátorok lehetnek az endotelnek (63-65), a trombocita aktiváló faktor (platelet-activating factor) (66,67), leukotriének (68) és a cisztein proteáz - endogén proteáz inhibitor rendszer (69).

3.2. A nyálkahártya védelem mechanizmusai

A nyálkahártya védelemben szerepet játszó folyamatok három fő csoportba sorolhatóak jelentőségük és időbeli lezajlásuk alapján. Mindezen folyamatok az adott kísérletes modelltől és az alkalmazott szerektől függően, különböző mértékben szerepet játszhatnak az elmúlt évtizedben leírt és a 3.2.4. pontban röviden összefoglalt citoprotekció (gasztroprotekció) mechanizmusában.

3.2.1. *Mukusz és bikarbonát szekréció*

Az epitel sejtek mukuszt és bikarbonátot szekretálnak, ami egy növekvő pH grádienszt képez az erősen savas gyomor lumen felől a sejtfelszínig, így a sejtmembrán külső oldalán a pH neutrális (70). A gasztroduodenális nyáknak három fázisa azonosítható: 1) az epitel sejtekben tárolt mukusz, 2) az epitel felszínre szorosan tapadó (adherens) mukusz, valamint 3) nagyrészt proteolízis révén oldott luminális mukusz ami keveredik a gyomor-bél

tartalommal (18). A nyákelválasztás, illetve a tapadó nyákréteg vastagsága jelentősen fokozódik proszttaglandinok, karbahol vagy szekretin hatására (18). Az ép gyomor és duodenum nyálkahártya aktívan szekretál bikarbonátot is, ami lugosítja a tapadó nyákot. A bikarbonát szekréció fiziológiás ingere a gyomor lumenben lévő sav vagy táplálék, gátlódik viszont stressz-indukálta szimpatikus aktiváció során. Az adherens nyák réteg stabilizálja a mukóza bikarbonát szekréciója révén létrehozott pH grádienszt. Az adherens mukusz réteg vastagsága fontos a luminális savval szembeni védelemben és az epitél sejtek intracelluláris pH-jának megőrzésében (71). A nyálkahártya károsodás kialakulásában illetve a védelemben mind a mukusz, mind a bikarbonát szekréció a fentiek alapján könnyen beláthatóan fontos szerepet játszanak. Klinikai vizsgálatok eredményei is alátámasztják ezt a hipotézist, ugyanis igazolódott, hogy duodenális ulkusz esetén a duodenális bikarbonát szekréció csökken (72). A duodenum kisebb savközömbösítő hatása következtében az epitél sejtek sav és pepszin okozta károsodása előtérbe kerül.

3.2.2. Az epitél sejtek intrinzik védekezőképessége

A visszadiffundáló H^+ ionokat az epitél sejtek szekretálják két fontos bazolaterális membrán transzport rendszerrel, ezek a H^+/Na^+ és Cl^-/HCO_3^- pumpa (73). A H^+/Na^+ pumpa a protonokat transzportálja az intracelluláris térből az extracelluláris kompartmentbe elektrokémiai grádiens ellenében a nátrium fordított irányú grádiensét kihasználva. Valószínűleg a mukóza vérátáramlása fontos ezen folyamatok megfelelő működéséhez, részben az energiaigény biztosítása, részben a kiválasztott H^+ közömbösítése és/vagy elszállítása miatt.

Az epitél sejtek védekezőképességének fontos tényezője az antioxidáns mechanizmusok jelenléte. A sejtkárosodás kialakulásában az isémia - reperfüzió esetén képződő, vagy a szövetkárosodást kísérő gyulladásos reakció kapcsán a makrofágokból

felszabaduló káros szabadgyökök fontos szerepet játszanak.

3.2.3. *Mukózális vérátáramlás*

Normál nyálkahártyában a vérátáramlásnak fontos szerepe van a visszadifundált H^+ és más káros anyagok elszállításában és a sejtműködéshez nélkülözhetetlen oxigén és tápanyag odaszállításában. Állatkísérletek igazolták, hogy a gyomornyálkahártya vérátáramlása arányosan nőtt a lúminális sav növekvő koncentrációval (74). A nyálkahártya a mukózális vérátáramlás növelése révén képes védekezni ulcerogén ágensek ellen. A stimuláció neurális reflexeken keresztül mediálódik, mivel az érzőideg végződésének ingerlése növeli a vérátáramlást. Továbbá ezen idegek kapszaicinnal történt ablációját követően a válasz eltűnik és a nyálkahártya érzékenysége ulcerogén stimulusokkal szemben növekszik (75).

3.2.4. *Citoprotekció, gasztroprotekció*

Különböző kémiai ágenseket, mint például 96%-os etanol, 0.6 M HCl, 0.2 M NaOH, tömény NaCl oldat, széles körben használnak állatkísérletekben a gyomornyálkahártya károsodás és védelem tanulmányozására (14,76,77). A gyomornyálkahártya védelem egy speciális formáját, a gyomor citoprotekció jelenségét Chaundry és Jacobson írta le először 1978-ban (13), és később Robert és mtsai munkája nyomán vált széles körben ismertté (14,78). A jelenség definíció szerinti fő eleme, hogy különböző vegyületek a kémiai ágensekkel létrehozott gyomornyálkahártya károsodást a gyomor savszekréciójának befolyásolása nélkül képesek kivédeni illetve csökkenteni. Ezzel a hatás jól elkülöníthető az ulkusz ellenes hatástól, ami az esetek többségében a gyomor savszekréciójának gátlásával párosul. A jelenséget prosztaglandinokkal (PG) kapcsolatban írták le először, és azóta bebizonyosodott, hogy ez a vegyületcsoport számos ponton befolyásolja a nyálkahártya védekezőképességét, trófikusság és immun moduláns hatással is rendelkezik (79). A

prostaglandinok stimulálják a nyák és bikarbonát szekrécióját, növelik a nyálkahártya vérátáramlását, befolyásolják az ion transzportot és a gasztrointesztinális motilitást (80).

Az elmúlt évtizedben a gyomor citoprotekció jelenségét A vitamin, karotinoidok (81,82), prosztaciklin (PGI_2) (83,84), kis dózisú antikolinerg szerek (atropin (83), probanthin (85,86), pirenzepin (87)) és H_2 -blokkolók (cimetidin (85,88), ranitidin (86)) adásával is kiválthatónak találták.

A citoprotekció jelenségének felismerése után a részletesebb mikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálatok eredményei igazolták, hogy tulajdonképpen a sejtvédelem, citoprotekció az egyes sejtekre nézve nem feltétlenül érvényes. A felszíni sejtek károsodása ugyanis kimutatható a nekrotizáló ágens adását követően, azonban a citoprotektív szerekkel történő előkezelés a mukóza mélyebb rétegeit a károsodástól megvédi (89,90). A mélyebb rétegek védelme lehetővé teszi, hogy onnét ép hámsejtek a károsodott felszíni nyáksejtek helyére vándoroljanak a károsodás kialakulását követő korai, 30-60 perces periódusban, és a nyálkahártya integritása szinte tökéletesen helyreálljon (89). Izolált gyomornyálkahártya sejtekkel történt vizsgálatok némi csalódást okozva negatív eredménnyel zárultak, vagyis a kívánt protektív hatás nem vagy csak minimális mértékben volt igazolható izolált sejteket használva (91). Izolált gyomornyálkahártya mirigyekkel végzett vizsgálatokban viszont már a védelem jól demonstrálható volt (92). Ezen megfigyelések miatt a citoprotekció helyett a szerv védelem, vagy gasztroprotekció fogalma kezdett elterjedni (93).

3.3. A nyálkahártya károsodás helyreállításának folyamatai

3.3.1. *Restitúció*

A nyálkahártya károsodás kijavításában az első, leggyorsabb folyamat a restitúció, melynek során az epitelsejtek folytonossága áll helyre a sejtek migrációja és az intercelluláris junctionok (tight junction) újraképződése révén. A folyamat már 30 perccel a károsodás

létrejötté után megfigyelhető (20,94)

3.3.2. Epiteliális sejtnövekedés

A restitúciót követően az epitel sejtek replikációja fokozódik, amit endokrin, parakrin, autokrin és neurogén folyamatok szabályoznak. A helyi parakrin folyamatok összetettek, a trófikus faktorok származhatnak a gyulladás sejtsejtségeiből, endotél sejtekből, epitel sejtekből illetve a lamina propria fibroblasztjaiból. Számos növekedési faktorról igazolódott, hogy serkenti a mukóza sejtek növekedését, ezek közül a legfontosabbak az epidermális növekedési faktor (epidermal growth factor, EGF), bázikus fibroblaszt növekedési faktor (basic fibroblast growth factor, bFGF), trombocita eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor, PDGF), transzformáló növekedési faktor α (transforming growth factor α , TGF- α), inzulin-szerű növekedési faktor I (insulin-like growth factor I, IGF-1), gasztrin, bombezin (95).

3.3.3. Akut sebgyógyulás

Nyálkahártya léziók alakulnak ki, ha a gyógyulás első és második vonala, vagyis a restitúció és az epitheliális sejtosztódás nem tud lépést tartani a sejtkárosodással. Az első két védelmi vonal működéséhez fontos a bazális membrán épsége, ha azonban a károsodás kerül előtérbe, a bazális membrán is károsodik és mélyebb léziók, akut fekélyek jönnek létre. Ezek a fekélyek a sebgyógyulás klasszikus fázisainak megfelelően gyógyulnak, vagyis fibrinoid nekrozis, gyulladásos sejtek toborzása, a sejtörmelék felszívódása, az extracelluláris mátrix és érújdonképződés, epitel sejtek migrációja és az eredeti szövetstruktúra helyreállítása követik egymást (96,97). Amennyiben ez a mechanizmus nem tökéletes, az akut nyálkahártya sérülések krónikus fekélyekké alakulnak.

Számos tanulmány igazolja, hogy az angiogenezis a sebgyógyulásban fontos szerepet

játszik (98-100), és az érújdonképződés gátlása esetén a sebgyógyulás elhúzódik (101,102). A krónikus gasztrointesztinális fekélyek és a kültakaró sebei sok közös sajátosságot mutatnak. Mindkettőnél hiányzik az epitel fedő réteg, mindkettő tartalmaz gyulladásos sejtelemeket, nekrotikus szövettörmeléket és granulációs szövetet. A granulációs szövet főként kapilláris erekből, monocitákból és fibroblasztokból áll. Az angiogenezist és granulációs szövet kialakulását serkentő növekedési faktorok direkt módon gyorsíthatják a fekélygyógyulást (103).

3.3.4. Növekedési faktorok a sebgyógyulásban

A sebgyógyulás egy bonyolult biológiai folyamat, amely mikroszkópikus szinten jól karakterizált, azonban a szabályozó mechanizmusai molekuláris szinten még nagyrészt feltáratlanok. A vérrög keletkezését követően a gyulladásos sejtelemek gyorsan a seb területére jutnak, ezt fibroblasztok és vaszkuláris endotél sejtek követik. A vaszkuláris endotél sejtek új kapillárisokat képeznek a seb területén, biztosítják a vérellátást. A fibroblasztok extracelluláris mátrixot termelnek, amiből majd heg képződik a károsodott szövet pótlására. Később a seb cellularitása csökken és az extracelluláris mátrix átalakul. A szöveti változások szekvenciája jóllehet már sok éve ismert, azonban a folyamatot szabályozó molekuláris faktorok illetve azok mechanizmusai *in vivo* körülmények között még nem kellően tisztázottak.

A peptid növekedési faktorok kulcsszerepet játszanak a szöveti károsodás helyreállításának elindításában és fenntartásában. Vaszkularizált szövetekben a sérülés véralvadást és vérlemezke degranulációt indít el. A trombocita granulumaiban számos növekedési faktor jelen van, ezek közül a legfontosabbak a trombocita eredetű növekedési faktor (PDGF), a transzfomáló növekedési faktor- β (TGF- β), az epidermális növekedési faktor (EGF), az inzulin-szerű növekedési faktor-I (IGF-I). A vérlemezkékből felszabaduló

növekedési faktorok események kaszkádját indítják el, ami végülis sebgyógyuláshoz vezet. Az első lépés a gyulladásos sejtelemek, fibroblasztok, epítél sejtek és vaszkuláris endotél sejtek kemotaxisa a sérült területre. A vérlemezkékből származó növekedési faktorok gyorsan tovább diffundálnak a sérülés helyéről és proteázok hatástalanítják azokat. A gyógyulást folytatandó, a sérült területre korábban odavonzott gyulladásos sejtelemek, fibroblasztok, és epítél sejtek új növekedési faktorokat szintetizálnak.

3.3.4.1 A növekedési faktorok általános tulajdonságai

Peptid növekedési faktorok és nutriensek egyaránt szükségesek a mitózishoz, de csak a növekedési faktorok képesek alvó sejteken mitózist kiváltani. A növekedési faktorokat sokféle sejt termeli, és azok magán a termelő sejten (autokrin), szomszédos sejteken (parakrin) vagy távoli sejteken (endokrin) fejtik ki hataskat. Minden peptid növekedési faktor specifikus, magas affinitású, sejtmembránra lokalizált receptort aktivál a célsejten. A posztreceptorális mechanizmusok még nem minden részletben ismertek, de legtöbbjükben fehérjék tirozin-foszforilációja a kezdeti lépés. A receptorhoz kötődés utáni dimerizáció, vagyis egy-egy receptor-ligand komplex összekapcsolódása a tirozín kináz aktivitást nagy mértékben erősíti. A receptor-ligand komplex internalizációját követően a lizoszómákban történik annak lebontása. A növekedési faktorokra adott biológiai választ a receptor citoplazmában elhelyezkedő doménje határozza meg, nem pedig az extracellulárisan elhelyezkedő és növekedési faktort kötő domén (104).

A sebgyógyulásban jelentős szerepet játszó növekedési faktorok 5 fő csoportba oszthatók, ezek az EGF, PDGF, FGF, TGF- β és IGF családok (104).

3.3.4.2. Epidermalis növekedési faktorok

Az EGF család 5 tagból áll, ezek az EGF (6 kDa), transzformáló növekedési faktor- α

(TGF- α) (5-20 kDa), amphiregulin (9.8 kDa), a heparin-kötő EGF (22 kDa) és a betacellulin (32 kDa). Ezek a molekulák hasonló struktúrájúak, és monomer szerkezetűek. Az említett molekulák ugyanahhoz a membrán receptorhoz kötődnek, és hasonló, de nem teljesen azonos biológiai hatásokkal rendelkeznek. Stimulálják keratinociták és fibroblasztok mitózist, csökkentik a gyomorsav termelését, gyorsítják epidermális sebek gyógyulását (104). E vegyületcsoport legtöbbet vizsgált tagja az EGF, amely a gasztrointesztinumban a nyálmirigyekben, a gyomor fundus és pylorus mirigyeiben, valamint a duodenum Brunner mirigyeiben expresszálódik (105).

3.3.4.3. Trombocita eredetű növekedési faktorok

A PDGF család két proteinből áll, ezek a PDGF és a vaszkuláris endotél növekedési faktor (VEGF). Szerkezetük hasonló, de különböző receptorokon keresztül hatnak. A PDGF elsősorban a mesenchymális eredetű sejtekre mitogén, míg a VEGF kizárólagosan az endotél sejtekre fejt ki mitogén hatást (104). Mindkét molekula dimér szerkezetű, két, egymáshoz diszulfid hidakkal kapcsolt peptid láncból áll.

A PDGF A és B lánc 60%-os aminosav homológiát mutat, AA, AB és BB dimerek lehetségesek, ezek 30 kDa molekulatömegűek. Ezek a dimerek egyformán kötődnek az α receptorokhoz, a β receptorhoz azonban csak a BB kötődik nagy, az AB tízszer, az AA két nagyságrenddel kisebb affinitással (106). Ez lehet a magyarázata annak, hogy az izoformok némileg eltérő hatásúak. A PDGF mitogén hatású fibroblasztokra, vaszkuláris simaizom sejtekre, epitel sejtekre.

A VEGF heparin-kötő, 45 kDa molekulatömegű homodimer fehérje. Korábbi elnevezése vaszkuláris permeabilitás factor (VPF) volt. A VEGF-t *in vivo* is angiogenetikusként találták. A VEGF vaszkuláris endotél sejtekre kifejtett szelektív mitogén hatása, heparin kötő képessége és érújdonképződésre kifejtett hatása alapján a

sebgyógyulásban fontos lehet, de erről még viszonylag kevés információ áll rendelkezésre.

3.3.4.4. Fibroblaszt növekedési faktorok

Az FGF családnak jelenleg 9 tagja ismert, azonban a sebgyógyulásban a savas (aFGF, FGF-1) és bázikus (bFGF, FGF-2) fibroblaszt növekedési faktor, valamint a keratinocita növekedési faktor (KGF, FGF-7) játszik fontos reguláló szerepet (104). Az aFGF és bFGF mezodermális és neuroektodermális eredetű sejtekre fejt ki potens mitogén hatást. Egyláncú polipeptidek, 18-25 kDa molekulatömegűek. Fibroblasztok, asztrociták, endotél sejtek, simaizom sejtek, osteoblasztok, chondrociták képesek termelni. Külön érdekességük, hogy nem rendelkeznek a szekrécióhoz szükséges aminosav szekvenciával, a sejtől történő felszabadulásuk nem tisztázott. Fontos sajátosságuk, hogy heparinhoz és heparán szulfáthoz kötődnek, ami a receptorhoz való affinitásukat 2-3-szorosan is növelheti. Másik következménye a heparinoidokhoz (és így az extracelluláris mátrixhoz) való kötődésnek a proteolitikus degradáció elleni védelem. A szövetkárosodást követő mátrixot lebontó enzimek, mint például a heparináz, cathepsin D és kollagenáz, felszabadulása a kötött FGF-t is liberalizálja.

Az FGF-k stimulálják a kapilláris endotél sejteket, vaszkuláris endotél sejteket, fibroblasztokat, keratinocitákat, mioblasztokat. Állatmodellekben sejt migrációt, neovaszkularizációt és sarjszövet képződést serkentettek.

A KGF egyláncú, 28 kDa molekulatömegű polipeptid, csak fibroblasztokban termelődik. A molekula a keratinocitákra fejt ki mitotikus aktivitást, azonban fibroblasztokra hatástalan.

3.3.4.5. TGF- β és IGF család

A TGF- β család sajátossága, hogy reverzibilisen képes gátolni néhány sejtfeleség

(keratinociták, leukociták) növekedését, mesodermális eredetű sejtekre (pl. fibroblaszt) viszont gyenge mitogének (104).

Az IGF család nagyfokú hasonlóságot mutat az inzulinhoz, nagy prekursor molekulaként szintetizálódnak, azonban a C-peptid rész itt nem hasad le, szükséges az aktivitáshoz. Jelentős mennyiségben található a trombocitákban, a vérárvadás során szabadulnak fel. A család tagjai kemotaktikus hatásúak vaszkuláris endotél sejtekre, ami fokozott érújdonképződésben nyilvánul meg (104).

3.3.5. A gasztroduodenális nyálkahártya károsodás közvetlen kezelésének lehetősége

A gasztroduodenális fekély képződésben hosszú ideig főként csak az agresszív faktorokat tartották jelentősnek. A védekező mechanizmusokat, mint például a nyák és bikarbonát szekréciót, a léziók helyreállításának mechanizmusait csak az utóbbi mintegy másfél évtizedben kezdték intenzívebben vizsgálni (10,12,18). Fentiek eredményeként a gyógyítás lehetőségei is elsősorban az agresszív faktorok csökkentésére korlátozódtak, és antacidumok, H_2 blokkolók, proton pumpa gátlók klinikai elterjedését eredményezték. Ezek adása következtében a nyálkahártya felszínes léziója vagy a szubmukózát és mélyebb rétegeket is érintő fekélye tulajdonképpen spontán gyógyul, hiszen ezen szerekek a sebgyógyulás egyetlen fázisát sem befolyásolják közvetlenül. Az agresszív sósav termelésének csökkentésével csupán az újonnan képződő, környezeti hatásokkal szemben kevésbé ellenálló hámot védik. Ez a gyógyulás azonban nem tökéletes, ugyanis ismertté vált, hogy a gyógyult fekélyheg 2-3-szor kevesebb mikroeret tartalmaz, mint a környező ép szövet (103,107,108).

A gyógyulás minősége elméletileg javítható olyan szerekek alkalmazásával, amelyek a sebgyógyulás egyes fázisait, mint például az érújdonképződést, sarjszövet fejlődését, vagy a

hámosodást serkentik. Ezekben a folyamatokban a legígéretesebbek a növekedési faktorok, amelyek lokálisan autokrin és parakrin módon hatnak. A növekedési faktorok serkentenek szinte minden, a fekélygyógyulásban szerepet játszó sejtfolyamatot, mint például a reepitelizációt, a granulációs szövet képződést és az angiogenezist, de az egyes növekedési faktorok specifitása és hatékonysága jelentősen különbözik. Az epidermális növekedési faktorról (EGF) igazolták elsőként, hogy csökkenti a nekrotizáló ágenssel létrehozott gyomornyálkahártya léziók súlyosságát és egyben antiulkuszos hatással rendelkezik (15,109). Védő hatásában az epitel sejtek migrációjának illetve osztódásának serkentésén kívül savszekréciót csökkentő hatása is szerepet játszhat (15,109). A későbbiekben a bázikus fibroblaszt növekedési faktort (bFGF) moláris összehasonlításban milliószorosan potensebbnek találták ciszteaminnal létrehozott nyombélfekélyek gyógyulásában, mint a H_2 receptor blokkoló cimetidint (103,107). A bFGF gyógyító hatása nemcsak a gasztrointesztinális traktus felső szakaszán, de alsó szakasz léziók esetén is igazolódott (39,103,107,108). Később a trombocita eredetű növekedési faktorról is kimutatták, hogy kísérletes nyombélfekélyben, krónikus gasztritisben és ulceratív kolitiszben potens gyógyító hatással rendelkezik (110-113).

4. Célkitűzések

4.1. Szabadgyökreakeciók elemzése akut nyálkahártya károsodás és védelem során

Sok szerkezetileg egymástól eltérő kémiai ágens képes a gyomornyálkahártyát károsítani mind klinikai, mind kísérletes körülmények között. A kísérletes mukóza károsodás létrehozásában a legelterjedtebben használt módszerek a 0.6 M sósav, 0.2 M NaOH, 96%-os ethanol, hipertóniás NaCl oldat intragasztrikus alkalmazása, lokális hőkárosodás (14), nonszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) (50), epinefrin (114,115), rezerpin (51), stressz (51,52), hemorrágiás sokk (53,54), de ezek mellett sok egyéb modellt is leírtak (116).

A szabadgyökök szerepet játszanak fizikai hatások, kémiai ágensek vagy isémia/reperfúzió által létrehozott szövetkárosodásban (26). A lipidperoxidáció az egyik biokémiailag jól mérhető folyamat, mely jelzi a szabadgyök okozta sejtmembrán károsodás mértékét. A gyomornyálkahártya károsodás létrejöttében valószínűleg szerepet játszanak bizonyos oxigén szabadgyökös folyamatok (26,40,50,53,54,117), azonban szoros korrelációt nem tudtak ezen tanulmányok igazolni.

4.1.1. Szabadgyökreakeciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban

A kísérletek célja a szabadgyök reakciók és a sósavval vagy alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás kifejlődése közötti összefüggések elemzése volt. A gyomornyálkahártya endogén antioxidáns rendszerében fontosnak tartott paraméterek közül vizsgáltuk a mukóza kataláz, szuperoxid diszmutáz és glutation peroxidáz aktivitását, valamint a redukált glutation és a malondialdehid szintjét. A méréseket intakt nyálkahártyában valamint a károsító ágensek beadását követően 1, 5, 15, 30 és 60 perccel végeztük, hogy ezek eredményei alapján ok-okozati összefüggéseket állapíthassunk meg.

4.1.2. Szabadgyökreakeciók változása a gasztroprotekciónak kifejlődése során

Két különböző gasztroprotektív szer, a prosztaciklin (PGI_2) és β -karotin szabadgyök reakciókra kifejtett hatását vizsgáltuk az alkohollal létrehozott nyálkahártya károsodás kifejlődése során. Mindkét vegyületnek fontos szerepe lehet fiziológiai körülmények között is. A PGI_2 az egyik tagja annak a vegyületcsoportnak, amelynek fontos szerepe van a nyálkahártya integritásának fenntartásában (118). A prosztaglandinok nyák és bikarbonát szekréciót mediálnak, a nyálkahártya vérátáramlását pozitív módon szabályozzák. A β -karotin másrészt egy a normál táplálkozásban állandóan jelenlévő nutritív anyag, amely jól jellemzett gyökfogó hatással rendelkezik és hatásosan képes csökkenteni az oxigén szabadgyökök okozta szövetkárosodást (44,45). A karotinoidoknak számos jól ismert fiziológiai funkciója van, például a látás folyamatában, a bőr normál funkciójának fenntartásában, sejtek differenciálódásában. Újabban mind több adat bizonyítja védő- (119,120) és gyógyhatásukat (121,122) különböző daganatos betegségekben is.

Míg a prosztaglandinok szerepe a gasztrointesztinális traktusban széles körben ismertté vált, a karotinoidok jóval kevesebb vizsgáló érdeklődését keltették fel. Az A vitamint, melynek a β -karotin az egyik prekursora, súlyos égési sérülések kezelésére használták a klinikumban. Eredetileg azért adtak nagy dózisú A-vitamint ezeknek a betegeknek, hogy az égett bőrfelület gyógyulását elősegítsék. A bőrgyógyulás nem volt jobb, azonban az égési stressz fekélyek (Curling fekélyek) gyakoriságának csökkenését figyelték meg (123,124). Az A vitamin sem kísérleti állatokban (81) sem emberben (125,126) nem gátolja a savszekréciót. Gyomornyálkahártyát védő hatása igazolódott állatkísérletekben (81), valamint randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta kedvező hatását gyomorfekélyes betegcsoportban (82,127). β -karotin adása szintén nem csökkenti a gyomorszekréciót pilorus ligaturát követően 1 és 4 órával (81,128), de hatásosan véd a nyálkahártya károsodás kialakulása ellen különböző állatkísérletes modellekben, mint például

alkohol, sósav vagy indometacin által létrehozott gyomornyálkahártya károsodás esetén. A karotinoidek által indukált gyomorvédelem nem függ az A vitamin aktivitástól, a β -jonon gyűrű jelenlététől, a telítetlen kötések számától vagy a terminális szakasz kémiai szerkezetétől (81,129).

Jóllehet, számos tanulmány elemezte ezen szerek védő hatásában szerepet játszó tényezőket, a szabadgyökreakciókra kifejtett hatásukat meg nem vizsgálták. Kísérleteinkben ezért a PGI_2 és a β -karotin citoprotekció kifejlődése során vizsgáltuk a szabadgyökreakciók változását, illetve időbeli lezajlását.

4.2. A citoprotekció és a vagális innerváció kapcsolata

Igazoltuk korábban, hogy az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás sebészi vagotómiát követően súlyosabb mint az ép vagusszal rendelkező állatokban (84). A PGI_2 -indukált gyomor citoprotekció is igazolható volt ép vagusz esetén, azonban ezt különböző szerekhez hasonlóan (atropin, aktinomicin D, cimetidin, 2,4-dinitrofenol, epinefrin, mannomusztin) (130) sebészi vagotómia is gátolta (131). Azt is megfigyelték, hogy a 96%-os alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás enyhe irritáns (például 20%-os alkohol) előzetes adásával mérsékelhető volt. Ezt a jelenséget adaptív citoprotekciónak nevezték el (132). A jelenség hátterében a nyálkahártyában megnövekedett prosztaglandin szekréciót valószínűsítették, amelyhez a vagusz ideg intaktsága volt szükséges (132). Továbbá igazolták azt is, hogy a 16,16-dimetil- PGE_2 adásával létrehozott védelem elmaradt előzőleg sebészi vagotómián átesett állatokban (133). Ezek a megfigyelések okozati összefüggést igazoltak a gyomornyálkahártya védelem megjelenése és a vagusz ideg épsége között (84,131-133).

Az atropin, a β -karotin, a cimetidin és a prosztaciklin védenek a nyálkahártya károsodás kialakulása ellen, de mechanizmusuk számos ponton különbözik, így például időbeli lezajlásuk (59,134), a gyomor mukózában befolyásolt biokémiai folyamatok (83), valamint

a korai érkárosodásra és a későbbi fázisban megjelenő restitúcióra kifejtett hatásuk is (93,129,134,135) eltérő az etanollal létrehozott nyálkahártya károsodás modelljében. A kísérletek célja ezen szerek gyomor szekrécióra kifejtett hatásának és az etanollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodással szembeni védő hatásnak az összehasonlítása volt intakt és sebészileg vagotomizált patkányokban.

4.3. A β -karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok

A gyomornyálkahártya antioxidáns mechanizmusainak illetve a szabadgyökök szerepének elemzése a β -karotin által indukált gyomornyálkahártya védelemben valószínűsítette, hogy a karotin scavenger tulajdonsága szerepet játszik védő hatásában (136,137). Emellett számolni lehet egyéb lokális tényezőkkel is, azonban ezek pontos mechanizmusa még nem tisztázott

4.3.1. A mellékvese szerepe

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a mellékvese normál működése szükséges a stressz-indukálta gyomornyálkahártya károsodás kivédéséhez (138) és gyomorprotekción kiváltásához prosztaglandinokkal, szulfhidridekkel és cimetidinnel (139). Ezzel szemben szelektív medullektómia mérsékelte a gyomornyálkahártya károsodások súlyosságát (139). Glukokortikoid szupplementáció adrenalektómiát követően helyreállította a nyálkahártya védekező képességét, mineralokortikoid adása azonban ezt nem befolyásolta (139).

Ebben a kísérletsorozatban az adrenalektómia hatását vizsgáltuk a β -karotinnal kiváltott gasztroprotekciónál alkohol adását követően glukokortikoid szupplementációval illetve anélkül

4.3.2. *Endogén prosztaglandinok és szulfhidrilék szerepe*

A citoprotekció mint fogalom széles körben elterjedt és használatos volt a 80-as évek közepéig, amikor néhány tanulmány igazolta, hogy bár a PG-ok makroszkóposan védnek a kémiai ágensek indukálta hemorrágiás gyomornyálkahártya károsodások kialakulása ellen, a felületi mukóza sejtek károsodását nem képesek kivédeni (19). Emiatt a későbbiekben inkább a nyálkahártya protekció vagy gasztroprotekció terminusok használata került előtérbe.

Számos szulfhidril (SH) csoportot tartalmazó vegyület (például N-acetil-cisztein, dimerkaptol, ciszteamin, cisztein, glutation) illetve SH csoport nélküli vegyület (például A vitamin, β -karotin, E vitamin) hatásos gyökfogó, és ezáltal véd a lipid peroxidáció és a szövetkárosodás ellen (26,40). Nem ismertek adatok arra vonatkozóan, hogy van-e kölcsönhatás exogén scavenger anyagok és a nyálkahártya integritásában fontos szerepet játszó SH és PG között. Kísérleteinkben ezért egyrészt vizsgáltuk a β -karotin adását követően a PGE_2 , $\text{PGF}_{1\alpha}$ és GSH szinteket, valamint a SH szintek változtatásának hatását a β -karotin protekció megjelenésére.

4.3.3. *Vaszkuláris károsodás elemzése*

Az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodást megnövekedett vaszkuláris permeabilitás kíséri, aminek mértéke $\text{PGF}_{2\alpha}$ vagy ciszteamin adásával csökkenthető (59). A vaszkuláris károsodás megelőzése illetve csökkentése a gyomornyálkahártya védelmét eredményezi. A megnövekedett vaszkuláris permeabilitás már az alkohol beadását követő 1 perc után észlelhető megelőzve a makroszkópos hemorrágiás léziók megjelenését (59).

Ismert, hogy a PG-ok védő hatása a mukózális érrendszer védelmén keresztül érvényesül, a karotinoidok esetén azonban ez még tisztázatlan. Kísérleteinkben Evans kék módszerrel vizsgáltuk a vaszkuláris permeabilitás változását a β -karotin protektív hatásának kialakulása során.

4.4. Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata

A nyálkahártya károsodást követően az epitél sejtek migrációja és replikációja fokozódik, amit endokrin, parakrin, autokrin és neurogén folyamatok szabályoznak. A folyamat már 30 perccel a károsodás létrejötte után megfigyelhető (20,94). Számos növekedési faktorról igazolódott, hogy serkenti a mukóza sejtek növekedését, ezek közül a legfontosabbak az EGF, bFGF, PDGF, TGF- α , KGF, IGF-I (95). Az egyes növekedési faktorok sejt specificitása és potenciája különbözik. Az EGF volt az első, melyről leírták akut gasztroprotektív és krónikus fekélyt gyógyító hatását (15,109). A bFGF és PDGF kedvezően befolyásolja a krónikus kísérletes gyomor és nyombél fekély gyógyulását, valamint a krónikus eroziv gasztritist (103,107,108,110,111,140,141).

Kísérleteinkben az ezidáig még nem vizsgált növekedési faktorok (bFGF, PDGF, KGF, VEGF) akut gasztroprotektív hatását hasonlítottuk össze alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás esetén.

4.5. Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására

A gasztroduodenális fekélyképződést ezidáig főként az agresszív faktorok oldaláról vizsgálták, és a fekély terápia a gyógyulást csak közvetve, vagyis a savszekréció csökkentésén keresztül befolyásolta. A növekedési faktorok jelentős fekélygyógyító hatásának felismerésével a fekély kezelése elméletileg lehetséges a sósav és pepszin szekréció csökkentése nélkül is (16,97,107,142,143).

Korábbi tanulmányok leírták az angiogenikus bFGF potens ulkust gyógyító hatását (103). Molárisan összehasonlítva a bFGF (100 ng/100 g) fekélyellenes hatása megközelítően 7 milliószor nagyobb volt, mint a H₂-blokkoló cimetidiné, és azzal együtt adva additív hatás volt észlelhető (144). Ez azzal magyarázható, hogy növekedési faktorok adása a

fekélygyógyulás néhány szöveti meghatározójának közvetlen serkentését eredményezi, mint például a fokozott angiogenezis a fekély fészekben és ennek révén a nekrotikus szövet törmelék gyors helyettesítése egészséges sarjszövettel, amit később a regenerálódó epitélium befed (103). Klinikai előtanulmányok is megerősítették a savrezisztens, módosított bFGF (bFGF-CS23, az elnevezés a 2. és 3. cisztein szerinnel történt helyettesítésére utal (145)) fekély ellenes hatását (146,147).

A proton pumpa gátlók klinikai használata egyre népszerűbbé válik a nyombélfekélyek kezelésében (148-150). A lanzoprazol a gyógyszercsoport egy új, szubsztituált benzimidazol származéka, ami trifluorometoxi csoportot tartalmaz, és a savszekréciót gátló és fekélyt gyógyító hatása patkányban nagyobb, mint az omeprazolé (151).

Mivel a szekréciót gátló szerek a gyomornyálkahártya bFGF koncentrációját növelhetik (16) valamint cimetidin hatását a bFGF fokozhatja (144), azt a hipotézist vizsgáltuk, hogy exogén bFGF adása potencirozza-e az új proton pumpa gátló lanzoprazol hatását. A lansoprazolt és a savrezisztens mutáns bFGF-CS23-at (145), ami jobb hatású, mint a természetes forma (103), naponta adtuk orálisan krónikus duodenális fekélyes patkányoknak. Vizsgáltuk, hogy a bFGF hozzáadása az effektív lanzoprazol terápiához fokozza-e a gyógyulást és javítja-e annak minőségét.

4.6. Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében

Mivel az exogén bFGF és PDGF jelentős fekélyt gyógyító hatással rendelkezik (103,107,108,110,111,140,141), azt a hipotézist vizsgáltuk, miszerint az endogén bFGF és PDGF szerepet játszhat a kísérletes nyombélfekély patogenezisében. Meghatároztuk a gyomor és nyombél nyálkahártyájának bFGF és PDGF koncentrációját (Western blot, ELISA), *in situ* hibridizációval és RT-PCR módszerrel vizsgáltuk a bFGF és PDGF messenger RNS-ét a gyomor és duodenum mintákban, valamint vizsgáltuk neutralizáló ellenanyagok hatását a ciszteaminnal létrehozott nyombélfekély gyógyulására.

5. Módszerek

5.1. Kísérleti állatok

A kísérleteket 180-210 g súlyú mindkét nemű Sprague-Dawley (LATI, Gödöllő, Magyarország) patkányokon végeztük. A növekedési faktorokkal kapcsolatos kísérletekben Sprague-Dawley nőstény patkányokat (170-200 g) a Harlan Sprague-Dawley, Inc.-től (San Diego, CA) vásároltuk. Az állatokat kontrollált hőmérsékletű és páratartalmú helyiségben 12 órás sötét-világos fényciklusok biztosításával tartottuk, szokványos laboratóriumi tápot, csapvizet kaptak. Minden kontroll és kísérleti csoport 3-6 állatot tartalmazott és minden kísérletet 2-3-szor ismételtünk meg. Az állatok az akut gasztroprotektív kísérleteket megelőző 24 órában éheztek, de vizet szabadon fogyaszthattak.

5.2. A gasztroduodenális nyálkahártya károsodás modelljei

5.2.1. *Az akut gyomornyálkahártya károsodás előidézése*

A gyomornyálkahártya károsodást 1 ml 96%-os etanol és 1 ml 0.6 M sósav (Reanal, Budapest, Magyarország) intragasztrikus (i.g.) adásával hoztuk létre. Az állatokat a nekrotizáló ágens beadását követően 1, 5, 15, 30 és 60 perccel öltük meg nyaki disszekcióval. Az autopszia során a gyomrot eltávolítottuk, és a nagy görbület mentén felnyitottuk. Az akut hemorrágiás gyomornyálkahártya léziókat megszámoztuk, a súlyosságuk értékelésére egy szemikvantitativ pontrendszert használtunk (84) vak módon úgy, hogy az értékelést végző személy nem ismerte az előzetes kezelést. A nyálkahártya lézió súlyosságát az alábbi pontrendszer alapján osztályoztuk: 0 = nincs lézió; 1 = a lézió átmérője kisebb mint 1 mm; 2 = az átmérő 1 és 2 mm közötti; 3 = az átmérő 2 és 3 mm közötti; 4 = az átmérő 3 és 4 mm közötti; 5 = az átmérő nagyobb, mint 4 mm. Az egyes pontértékeket gyomronként összegeztük (84).

5.2.2. *Krónikus duodenális fekély kiváltása*

A ciszteamin-HCl-t (Aldrich, Milwaukee, WI) 3-szor adtuk i.g., 250 mg/kg-os dózisban a kísérlet első napján, 4 órás időközökben. Az állatok 12 órával az első ciszteamin kezelést követően 50 mg/kg cortizont kaptak a túlélési arány növelésére. Ezekben a kísérletekben a ciszteamin adását követő 2-3. napon perforált duodenális fekély illetve mellékvese nekrosis következtében a kezelt állatok 20-30%-a elpusztult, szteroid adásával a mortalitás csökkenthető volt. A 3. napon éter narkózisban laparotómiát végeztünk a súlyos, perforált vagy a májba illetve hasnyálmirigybe penetrált nyombélfekéllyel rendelkező állatok kiválogatásához. Csak ezeket az állatokat osztottuk be a kontroll és a kezelési csoportokba.

5.3. Gasztroprotekcio vizsgálata

5.3.1. *Gasztroprotektív szerek*

A PGI₂ metilészter- β -ciklodextrin komplexhez volt kötve, mely gyors lebomlását akadályozza, és felszívódását elnyújtottabbá teszi (152). Az állatok PGI₂-t (Chinoin, Magyarország; 5, 50 és 100 μ g/kg i.g.), β -karotint (Hoffmann-La Roche, Svájc; 1 és 10 mg/kg i.g.), atropint (atropinum sulfuricum, EGIS, Magyarország; 0.025, 0.2 és 1.0 mg/kg s.c.) cimetidint (Tagamet, Smith Kline-French Ltd., Anglia; 2.5 és 50 mg/kg s.c.) kaptak 30 perccel az alkohol beadását megelőzően.

5.3.2. *A gyomorszekréció vizsgálata*

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a pylorus lekötést követő savszekréciós válasz vagusz dependens és 4 óra az optimális időpont a savszekréció mérésére és gyógyszerek szekréciót befolyásoló hatásának elemzésére (23). A gyomor savszekréciót ezért 4 órás pilorus lekötés után vizsgáltuk (153), a beavatkozás éteres narkózist követően történt. A pilorus lekötése után 4 órával az állatokat leöltük, majd a gyomorbennéket összegyűjtöttük,

menyiségét megmértük és a H^+ szekréciót a gyomorbennék $pH = 7$ -ig történő titrálásával határoztuk meg (Radelkis, Budapest).

5.3.3. Sebészi vagotómia

A vagus nyelőcső mentén futó intraabdominális szakaszából távolítottunk el mindkét oldalon egy-egy 2-4 mm-es szegmentumot éteres altatásban. A vagotómia után a hasfali rétegeket fémkapcsokkal zártuk és az állatokat ezt követően obszerváltuk.

5.3.4. Adrenalektómia

Kétoldali sebészi adrenalektómiát végeztünk éter anesztéziában 1 héttel az akut kísérleteket megelőzően. Az állatok egyik csoportja glukokortikoid szupplementációt kapott naponta egyszer (0.2 mg/kg dexametazon [Oradexon, Organon]) szubkután a műtétet követően. Az állatok csapviz helyett 0.9%-os NaCl oldatot ittak. A kontroll csoportban csak laparotómia történt.

5.3.5. A szulfhidrilok szerepének értékelése

A nyálkahártya endogén szulfhidril (SH) csoportjainak a β -karotin protekcióban betöltött szerepének elemzéséhez az állatok SH-blokkoló N-etil-maleimidet (NEM) (Sigma, St. Louis, MO, USA) kaptak (25 mg/kg, s.c.) az endogén SH-ek depletálására a β -karotin adásával egyidőben.

5.3.6. Vaszkuláris permeabilitás vizsgálata

Az állatok a leölés előtt 15 perccel 10 mg/kg dózisu Evans kék oldatot kaptak farokvenán keresztül. Az Evans kék vénásan adva az albuminhoz kötődik, és emiatt intravazálisan marad mindaddig, amíg a vaszkuláris permeabilitás nem növekszik, érkárosodás

nem alakul ki (154). Az autopszia során a gyomortartalom összegyűjtése után a nyálkahártyát lekapartuk, súlyát lemértük, és 1 órán át inkubáltuk 32%-os sósavval. Az Evans kéket az ílymódon előkezelt mukózából valamint az összegyűjtött gyomorbennéből kloroformmal extraháltuk, és koncentrációját kalibrációs görbe alapján a 610 nm-en mért abszorpcióból határoztuk meg (59).

5.3.7. A gyomornyálkahártya feldolgozása

A gyomor eltávolítása után a nyálkahártyát jéghideg fiziológias sóoldattal öblítettük le, és a léziók gyors makroszkópos értékelését követően a nyálkahártyát lekapartuk és folyékony nitrogénben lefagyasztottuk. A biokémiai meghatározásokhoz a szöveti mintákat 1,5 ml fiziológias sóoldatban homogenizáltuk 2x1 percig jeges vízfürdőben Branson Sonic homogenizátort használva. A homogenizátumot 12,000-es *g* értékkel 30 percig centrifugáltuk 4°C-on, és a mérésekhez (a malondialdehid kivételével) a szupernatánst használtuk. A minták fehérje tartalmát Lowry és munkatársai módszerével (155) határoztuk meg.

5.3.7.1. Szabadgyökös paraméterek meghatározása

A szuperoxid dizmutáz (SOD) aktivitást Misra és Fridovich módszerének (156) Matkovics szerinti módosítása (157) alapján határoztuk meg. Ennek lényege, hogy az adrenalin - adrenokróóm átalakulás szabadgyök intermediereken keresztül történik. A SOD ezeket az intermediereket inaktíválja, így a reakciót gátolja, aminek mértékéből számolható az enzimaktivitás. A nyálkahártya redukált glutation (GSH) tartalmát Ellman módszerével mértük (158). A glutationperoxidáz (GPx) aktivitást a szupernatánshoz adott redukált glutation fogyásából számoltuk ki és $\mu\text{mol GSH/perc}$ egységben fejeztük ki (159). A kataláz (CAT) aktivitás mérése Beers és Sizer módszere szerint történt (160) és az enzim aktivitását Bergmeyer egységben fejeztük ki (1 Bergmeyer egység = 1 g H_2O_2 bomlás/perc). A

malondialdehid (MDA) szöveti szintjét Fong eredeti tiobarbitursavas módszerének (161) módosításával (162) határoztuk meg. A biokémiai paramétereket 1 mg fehérjére vonatkozóan adtuk meg.

5.3.7.2. A gyomornyálkahártya proszttaglandin szintjének meghatározása

A gyomornyálkahártya kaparék PGE_2 és $\text{PGF}_{1\alpha}$ koncentrációját radioimmunoesszé kitekkel (Izinta, Budapest, Magyarország) határoztuk meg, a gyártó utasításai szerint. Az eredményeket pg/mg fehérje egységben fejeztük ki.

5.3.8. *Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata*

A gyomornyálkahártya károsodást 1 ml 75% etanol beadásával hoztuk létre előzetes éheztetést követően. A PDGF BB homodimerét 25 $\mu\text{g/kg}$, a bFGF-t 10 $\mu\text{g/kg}$, a VEGF-t 0,1 és 10 $\mu\text{g/kg}$, a KGF-t 10 mg/kg dózisban adtuk. A növekedési faktorokat s.c. vagy i.g. az alkohol beadása előtt 30 perccel adtuk, és az állatokat az alkohol beadása után 1 órával öltük le. Komputertizált sztereomikroszkópos planimetriával határoztuk meg az akut hemorrágiás léziók nagyságát, amit mm^2 -ben és a mirigyes gyomor összfelszínének százalékában fejeztünk ki.

5.4. A nyombélfekély gyógyulásának értékelése

5.4.1. *Krónikus duodenális fekély kezelése*

A különböző csoportokat naponta kétszer kezeltük 3 héten át a 3. naptól kezdődően az alábbiak szerint: a) kontroll, citrát puffer vehikulum (0.05 M, pH 7.0); b) lanzoprazol (Takeda Chem. Ind., Osaka, Japan), 10 mg/kg; c) savrezisztens mutáns bFGF-CS23 (Takeda), 20 ng/kg; d) bFGF-CS23, 500 ng/kg; e) lanzoprazol + bFGF-CS23, 20 ng/kg; f) lanzoprazol

+ bFGF-CS23, 500 ng/kg.

5.4.2. Makroszkópos értékelés

A kísérlet 21. napján autopsziát végeztünk. A gyomrot és nyombelet eltávolítottuk, és a nagygörbület illetve a mezenterium mentén felnyitottuk. A fekélyek általában a duodenum proximális elülső falára lokalizálódtak. A fekély nagyságot a két legnagyobb átmérő mérésével, az ellipszis területének számításához használatos formulával számoltuk ki. A fekély nagyságot számítógépes sztereomikroszkópos planimetriával is ellenőriztük (163). Ezen kívül a reziduális fekélyek súlyosságát egy szemikvantitativ pontrendszer segítségével is értékeltük az alábbiak szerint: 0 = teljes gyógyulás; 1 = csak a mukozális oldalról látható felületen fekély, fehér alappal (1-2 mm-es átmérő), 2 = fehér alapú, 3 mm-nél nagyobb fekély, adhézió és benőtt testszőr nélkül; 3 = az előzővel egyező méretű vagy annál nagyobb fekély általában a fekély kráterben benőtt testszörrel valamint adhézióval a májhoz és/vagy a hasnyálmirigyhez.

A pontrendszer magyarázatához tartozik, hogy az állatok tisztálkodásuk során testszőrüket gyakran lenyelik és a lenyelt testszört gyakran látjuk a fekély alapjához tapadva. A fekély gyógyulásakor a letapadt testszört körbenövi a sarjszövet, ami mind makroszkóposan mind mikroszkóposan jól megfigyelhető. A fekély súlyosság értékelésénél ez mérvado, hiszen a fekélyalapba tapadt testszőr rendszerint mély, nem vagy rosszul gyógyult fekélyt jelez.

A gyors makroszkópos értékelést követően a duodenumot és a gyomrot pufferozott formaldehidben fixáltuk.

5.4.3. Szöveti értékelés

A gyomorból és a nyombélből sztandardizált metszeteket készítettünk. A fekélyeket

a középvonalban elvágtuk és a fekély nagyságától függően egy vagy két perpendikuláris metszetet készítettünk a fekély disztális részéből. A proximális részből a pilorust és az antrumot is magában foglaló hosszanti metszetet készítettünk. Ezen felül legalább két metszetet preparáltunk a mirigyes és az előgyomorból. A mintákat paraffinba ágyasztuk be, metszés után hematoxylin-eozinnal (HE) vagy Masson trikróm festéssel festettük. Ezutóbbi az epitéliumot és a sima izomzatot pirosra, a fiatal és az érett kollagént zöldre és kékre festi. A fekély gyógyulás mikroszkópos kvalitatív és szemikvantitatív értékeléséhez ezt a festést használtuk.

A fekély gyógyulás minőségét az alábbi paraméterek alapján elemeztük: 1) nekrotikus szövettörmelék jelenléte vagy hiánya a fekély alapon; 2) kiterjedt krónikus gyulladás megléte vagy hiánya; 3) Az epiteliális regeneráció mértéke, a lapos vagy a glanduláris epitélium megjelenése (azt külön értékeltük, hogy a fekélyt a regenerálódó epitélium részlegesen vagy teljesen fedi-e); 4) a simaizom regeneráció jelenléte vagy hiánya. A fekély sarjszövetében a kollagén depozíció mértékét és a mikroerek számát is meghatároztuk. Az előbbihez a szövettani metszeteket PaxIt!® programmal (Midwest Information Systems, Inc., Hillside, IL) egy IBM kompatibilis PC segítségével digitalizáltuk. Mivel a Masson trikróm festés a kollagént kékre festi, a sarjszöveten belüli kollagén képződés relativ nagyságát meg tudtuk határozni. A morфомetrikus analízishez a kék területeket először elkülönítettük egy kereskedelmi forgalomban levő képfeldolgozó szoftver segítségével (Corel PhotoPaint v5.0, Corel Corporation, Ltd., Ottawa, Ontario, Canada) és a fekély sarjszövetén belüli denz kék területek felszínét planimetriával meghatároztuk. A denz kollagén depozíció területét a teljes sarjszövet területének százalékában fejeztük ki. A kiserek, kapillárisok számát 8-10 mezőben számoltuk metszetenként, 400-szoros nagyítás alatt, amikor mind a kiserek lumene, gyakran vörösvértestekkel mind pedig az azt körülvevő endotél sejtek egyértelműen felismerhetők voltak.

5.5. Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében

5.5.1. *Állatok és szövetminták előkészítése*

A duodenális fekélyt okozó ciszteamin-HCl-t (Aldrich, Milwaukee, WI) (250 mg/kg, x3 4 órás intervallumokkal) a gyomorba vezetett gumiszondán keresztül adtuk. Az állatokat 12, 24, 48 órával, 7 és 14 nappal öltük le az első dózis ciszteamin adása után. A mirigyes gyomor és a proximális nyombél nyálkahártyáját kaparással eltávolítottuk az autopszia során, folyékony nitrogénben lefagyasztottuk és -70°C-on tároltuk a feldolgozásig. A nyálkahártya mintákat 3-szor 15 másodpercig jégen ultrahangos homogenizátorral homogenizáltuk lizis pufferben (2 M NaCl, 10 mM TRIS puffer [pH 7.4] proteáz inhibitorokkal [100 µg/ml phenylmethylsulfonyl fluoride, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml aprotinin]). A homogenizálást követően a mintákat 4°C-on centrifugáltuk (12,000 g, 10 min) és a szupernatánt használtuk a Western blot és ELISA esszékhez. A fehérje koncentrációt Bradford módszerével határoztuk meg (164).

Az *in situ* hybridizációs kísérletekhez a gyomor és nyombél sztandardizált (3-4 mm-es) metszeteit az autopszia során OTC (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) és Aquamount (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 1:1-es keverékébe ágyaztuk be és szárazjégen fagyasztottuk. A későbbiekben 20 µm vastag metszeteket vágunk, amiket poly-L-lizinnel fedett mikroszkóp lemezekre helyeztünk, és 4%-os foszfát pufferes (pH 7.4) paraformaldehidben fixáltunk 1 órán át szobahőmérsékleten. Az így elkészített metszeteket páramentesített zárt dobozokban -70°C-on tároltuk a hibridizációig (165).

5.5.2. *Biokémiai és molekuláris biológiai kísérletek*

5.5.2.1. ELISA technika

Fibroblast Growth Factor, basic és Platelet-derived Growth Factor AB Quantikine Immunoassay kitéket (R&D Systems, Minneapolis, MN) használtunk az ELISA technikához.

A felülúszót foszfátpufferezett 0.9 sóoldattal (PBS, pH 7.4) 1:2 arányban hígítottuk a PDGF és 1:100 arányban a bFGF méréséhez. A méréseket minden egyes minta esetében kétszer végeztük el, a használati útmutatónak megfelelően. A színreakciót a másodlagos ellenanyaghoz kötött torma peroxidáz konjugátum adta. Az optikai denzitást 450 nm-en mértük Microplate Autoreader (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT) használatával. A végső koncentrációkat a kalibrációs görbe extrapolációjával nyertük és pg/mg fehérje egységben fejeztük ki.

5.5.2.2. Western blot

A Western blot kísérletekhez 10%-os akrilamid gél készítettünk és 100 µl felülúszót és 100 2x-es koncentrációjú merkaptóetanolt tartalmazó puffert (Hoefer Pharmacia Biotech, San Francisco, CA) helyeztünk a gélre és 25 mA áramerősséggel futtattuk a mintákat. Tank elektro-transzfer készüléket (TransphorTM, Hoefer Pharmacia Biotech, San Francisco, CA) használtunk a minták nitrocellulóz membránra (0.45 µm-es pórus) viteléséhez. Az elsődleges ellenanyagok bFGF-ellenes nyúl poliklonális (Sigma, St. Louis, MO), és PDGF-BB monoklonális nyúl ellenanyagok (Creative Biomolecules, Hopkinton, MA) voltak 1:1000 - 1:2000-es hígításban. Másodlagos ellenanyagként nyúl ellenes IgG típusú alkalikus foszfatáz konjugátumot (Sigma, St. Louis, MO) használtunk 1:5000 hígításban.

5.5.2.3. Reverz-transzkriptáz PCR

A nyálkahártya kaparékokból a teljes RNS tartalmat a guanidinium isothiocyante-phenol-chloroform módszer (166) módosításával, TRI-Reagent (Sigma, St. Louis, MO) használatával izoláltuk a gyártó utasításának megfelelően. A reverz transzkriptáz - polimeráz láncreakció (RT-PCR) GeneAmp RNA PCR kit és DNA thermal cycler (Perkin Elmer, Norwalk, CT) használatával sztandard technikával történt. Röviden, 0.3 µg total RNS-t

használtunk templátként a cDNS szintéziséhez 2.5 unit egér leukémia vírus reverz transzkriptázzal, 10 µl pufferben (10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM mindegyik dNTP-ből, 2.5 mM random hexamer és 1.4 unit/µl RNáz inhibitor). A reverz transzkripció szobahőmérsékleten történt 20 percig, majd 42°C-on 15 percig, 94°C-on 5 percig, 5°C 5 percig. Az így nyert cDNS-t használtuk templátként a következő PCR reakcióhoz. A PCR 50 µl pufferben (10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 2 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0.2 mM mindegyik dNTP-ből, 0.25 µg mindegyik primerből és 1.2 unit Taq DNS polimeráz) történt. Az amplifikációt 35 ciklusban végeztük: 1 percig 94°C-on denaturálás, 1 percig 63°C-on annealing, és 2 percig 72°C-on extenzió. A specifikus primer szekvencia 5'GGAGTGTGTGCTAACCGTTACCTGGCTATG3' (előre) és 5'TCAGCTCTTAGCAGACATTGGAAGAAAAAG3' (vissza) volt a bFGF-hez (Chemgenes Corp., Waltham, MA). Kilenc µl PCR reakcióelegy elektroforézise történt 1.5%-os agaróz gélen és a DNS-t ethidium bromid festéssel vizualizáltuk. A PCR termék intenzitását a gél fényképének negatívjáról határoztuk meg video image analízis rendszerrel (Image-1/FL, Universal Imaging Corp.). A jeleket az ugyanabból a mintából nyert β-aktin jelhez szandardizáltuk.

5.5.2.4. *In situ* hibridizáció

A bFGF és PDGF probokat ³⁵S-UTP jelenlétében szintetizáltuk az *in situ* hibridizációhoz: 1.0 kb-os, patkány bFGF cDNS-t reprezentáló inzert volt klónozva a pGEM-4Z vektor *Sa*I restrikciós helyére, ami Dr. R.Z. Florkiewicz (The Whittier Institute for Diabetes and Endocrinology, La Jolla, CA) ajándéka volt. Az egér PDGF-B klón, CB8B.A1A2, egy 325 bázisú *Ava*I-*Ava*II fragment volt klónozva a pGEM-1 vektor *Sma*I restrikciós helyére, amit Dr. S. Rubin (VA Medical Center, Long Beach, CA) bocsátott rendelkezésünkre. T7 és SP6 promoter régiókat használva nyertük a sense és antisense

probokat, Riboprobe® Transcription Systems (Promega Corp., Madison, WI) kitet használva. A szövettani metszeteket 10 percig szobahőmérsékleten emésztettük 62.5 ng/ml proteináz K (Sigma, St. Louis, MO) oldatban, majd 0.1 M triethanolamine-ban öblítettük, acetiláltuk a proteináz K által kiváltott pozitív töltések blokkolására, emelkedő koncentrációjú etanol oldatokban dehidráltuk és levegővel szárítottuk. Ezt követően 80-100 µl-nyi hibridizációs oldatot tettünk a fedőlemezre, amivel a tárgylemezeket lefedtük és 20 órán át metszet melegítő tálcán inkubáltuk. Az inkubációs periódus után a fedőlemezeket óvatosan eltávolítottuk, a nem specifikusan kötött probokat RNáz emésztéssel (37°C-on 30 percig) eltávolítottuk (165). A mintákat sóalanítottuk, dehidráltuk és NTB2 emulzióval fedtük (Eastman Kodak Co., Rochester, NY), 4 hétig exponáltuk, előhívtuk és hematoxylin-eosinnal halványan megfestettük.

5.5.3. Morfológiai tanulmányok

A ciszteaminnal létrehozott nyombélfekélyek gyógyulását értékeltük anti-bFGF (MAb 3H3, Takeda Chemical Ind., Osaka, Japan) vagy anti-PDGF (PGF007, Mochida Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan) neutralizáló ellenanyag kezelést követően. A neutralizáló ellenanyagokat vagy a nem semlegesítő kontroll szérumot intramuszkulárisan adtuk a patkányoknak naponta 1-szer (0.1 mg anti-bFGF és 0.01 mg anti-PDGF ellenanyag) a második naptól a 7. és 14. napig, amikor autopsziát végeztünk. A nyombélfekélyek hosszanti és haránt átmérőjét megmértük, a fekélyfelszint az ellipszis formula alapján számoltuk és mm²-ben fejeztük ki. Szemikvantitativ pontrendszert használtunk a fekélyek kiterjedtségének, súlyosságának jellemzéséhez (l. fent). A gyomor és nyombél metszeteit formalinban fixáltuk. A metszetek egy részét az endotéliumra specifikus VIII-as faktor immunhisztokémiával történt az angiogenesis méréséhez (103).

5.6. Statisztikai értékelés

Az eredményeket az $\text{átlag} \pm \text{az átlag sztandard hibája (SEM)}$ számolásával fejeztük ki. A parametrikus adatokat a páratlan Student t próbával hasonlítottuk össze. Mann-Whitney U tesztet használtunk a gyomornyálkahártya sérülés súlyosságának értékelésére. A nyombélfekélyek gyógyulási rátáját és a fekélygyógyulás minőségére utaló paramétereket a kontroll és a kezelt csoportokban χ^2 próbával hasonlítottuk össze.

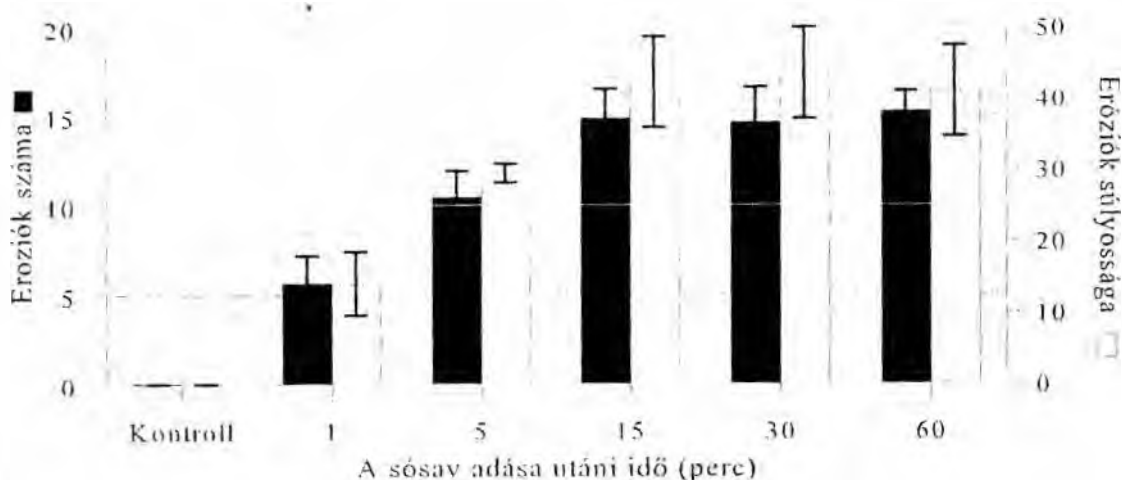
A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a P értéke kisebb volt mint 0.05.

6. Eredmények

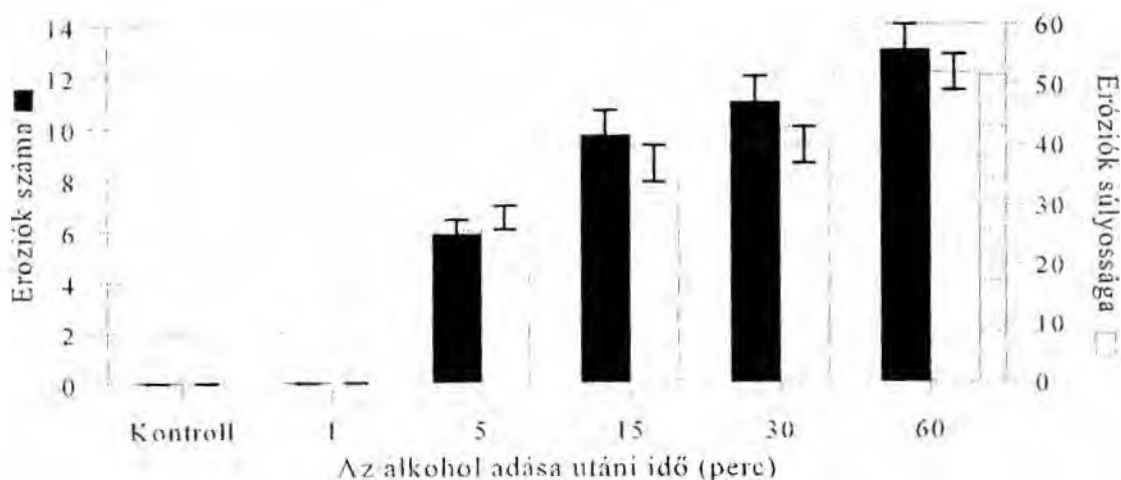
6.1. Szabadgyökreakciók elemzése akut gyomornyálkahártya károsodás és védelem során

6.1.1. Szabadgyökreakciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban

Az alkohol és sósav okozta gyomornyálkahártya károsodás makroszkóposan 1-5 perccel az ágens alkalmazása után jelent meg, és a léziók száma és súlyossága fokozatosan növekedett a 60 perces periodus alatt. A sósavval létrehozott mukóza károsodás már az első



1. ábra A gyomornyálkahártya eroziók számának (■) és súlyosságának (□) változása 1 ml 0,6 M HCl intragasztrikus adását követően patkányban



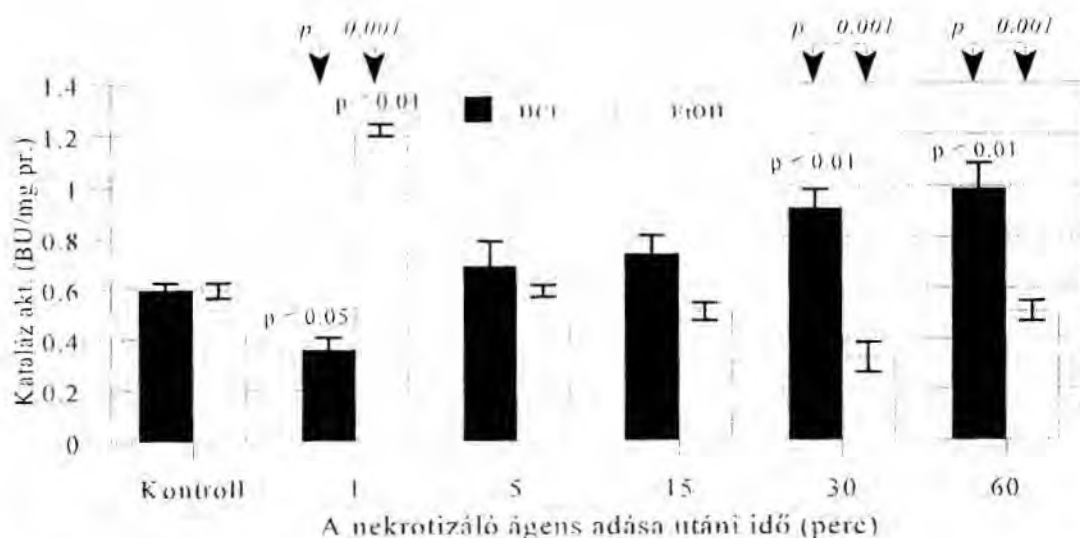
2. ábra A gyomornyálkahártya eroziók számának (■) és súlyosságának (□) változása 1 ml 96%-os etanol intragasztrikus adását követően patkányban

percben észlelhető volt, míg alkohol esetén csak 5 percnél voltak megfigyelhetők a gyomornyálkahártya redők élének megfelelően hosszanti lefutású hemorrágiás csíkok és pontszerű eroziók (1-2. ábra). Az eroziók száma és súlyossága 5 perccel a nekrotizáló ágensek alkalmazása után elérte az 1 órás érték 50%-át.

A szabadgyök paraméterekben észlelt változások a két modellben eltérőek voltak.

A CAT aktivitás az alkoholos modellben az első percben az alapérték kétszeresére emelkedett, majd ezt követően a kiindulási értékre csökkent és a továbbiakban nem változott. A sósavas modellben ezzel szemben az első percben kisfokú csökkenés, majd a 30. perctől szignifikáns növekedés volt észlelhető (3. ábra). A két modellben a mért értékek az 1. valamint a 30-60 percben szignifikánsan eltértek. Az alkohol adását követően egy gyors, korai aktivitás emelkedés, míg a sósavas modellben a léziók kifejlődését követő aktivitás növekedés volt észlelhető.

A GPx aktivitás esetében az előzőekkel ellentétes változásokat figyeltünk meg a két modellben. A sósav adását követően az első percben megnövekedett az enzim aktivitása, majd valamelyest csökkent és változatlan maradt, de mindvégig magasabb volt a kontrollnál.



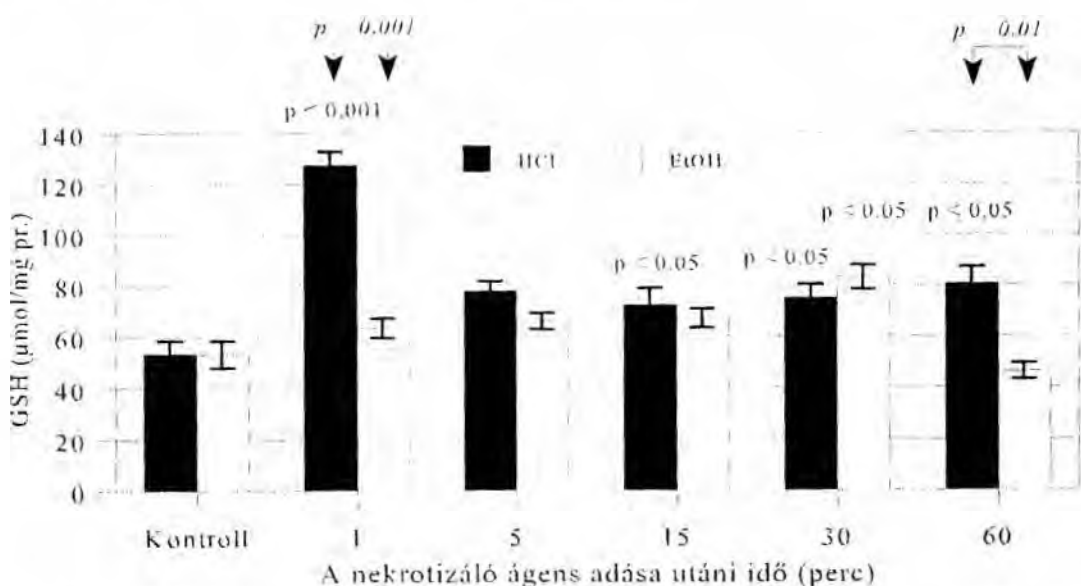
3. ábra

A gyomornyálkahártya kataláz aktivitásának változása akut hemorrágiás nyálkahártya károsodás kifejlődése során 1 ml 0,6 M HCl (■) illetve 96%-os etanol (□) intragasztrikus adását követően.



4. ábra A gyomornyálkahártya glutationperoxidáz aktivitásának változása akut hemorrágiás nyálkahártya károsodás kifejlődése során 1 ml 0.6 M HCl (■) illetve 96%-os etanol (□) intragasztrikus adását követően.

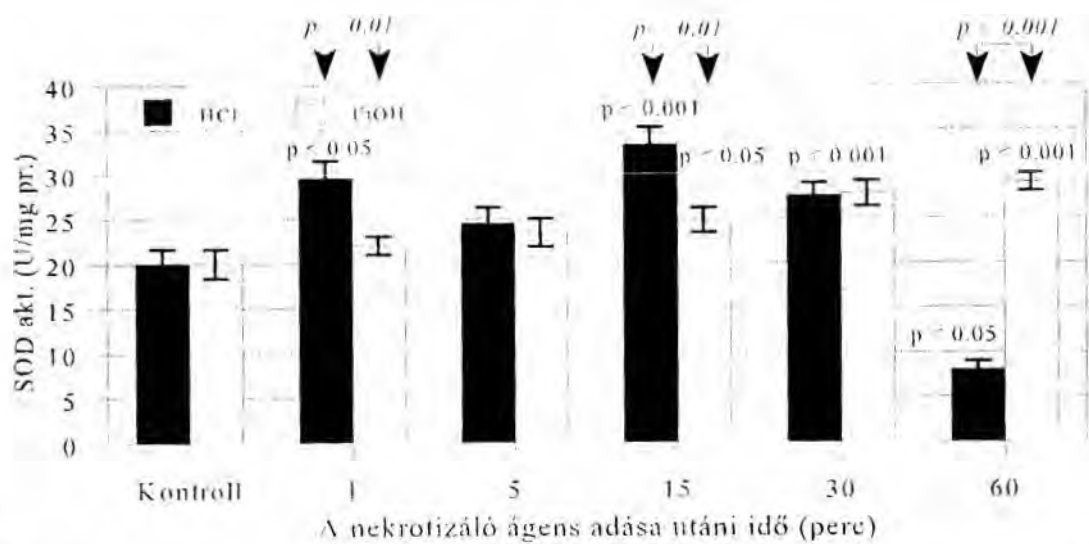
Az alkoholos modellben a 15. percig kismértékben emelkedett, a 30. és 60. percben viszont az alapértékhez képest 5-6-szoros emelkedést mutatott a GPx aktivitás (4. ábra). Ebben az esetben tehát a sósavas modellben észleltünk egy korai aktivitás emelkedést, míg alkohol adását követően a károsodások megjelenése utáni 30-60. percben. A két csoport között az 1. illetve a 30. és 60. percben volt szignifikáns különbség.



5. ábra A gyomornyálkahártya redukált glutation koncentrációjának változása akut hemorrágiás nyálkahártya károsodás kifejlődése során 1 ml 0.6 M HCl (■) illetve 96%-os etanol (□) intragasztrikus adását követően.

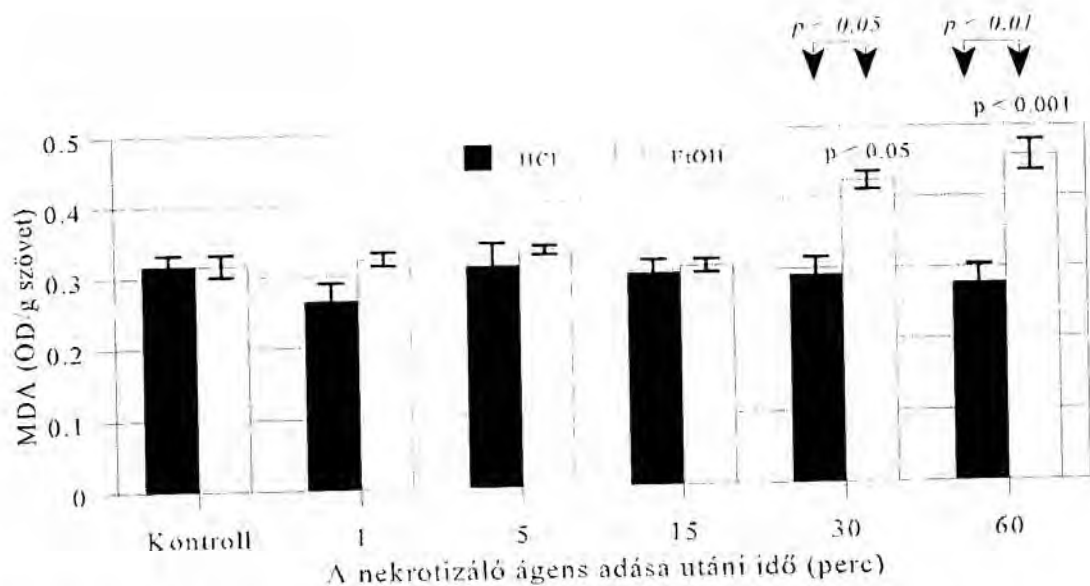
A GSH mennyisége a sósavas modellben az első percben ugrásszerűen megnövekedett, az 5. perctől kisebb mértékű volt az emelkedés, és a 60. percre ez nem változott lényegesen. Az alkoholos modellben a változások kisebb mértékűek voltak, az első 15 percben kismértékű, míg a 30. percben szignifikáns emelkedés volt észlelhető. A 60. percben a GSH szintje a kontroll érték alá csökkent (5. ábra). A két modellt összehasonlítva az 1. és 60. percben volt szignifikánsan magasabb a mukóza GSH szintje sósav adását követően.

A SOD aktivitás a sósavas modellben az 1., 15. és 30. percben volt szignifikánsan magasabb, a 60. percben alacsonyabb volt, mint a kontroll érték. Alkohollal létrehozott nyálkahártya károsodásban viszont a 15. perctől egyenletesen, a léziók súlyosbodásával párhuzamosan emelkedett a SOD aktivitás (6. ábra). A két modell között a nekrotizáló ágens beadását követő 1., 15. és 60. percben volt szignifikáns az eltérés.



6. ábra A gyomornyálkahártya szuperoxid diszmutáz aktivitásának változása akut hemorrágiás nyálkahártya károsodás kifejlődése során 1 ml 0,6 M HCl (■) illetve 96%-os etanol (□) intragasztrikus adását követően.

A gyomornyálkahártya MDA szintje a sósavas modellben nem változott, míg alkohol adása esetén a 30. és 60. percben statisztikailag szignifikáns módon növekedett (7. ábra).



7. ábra

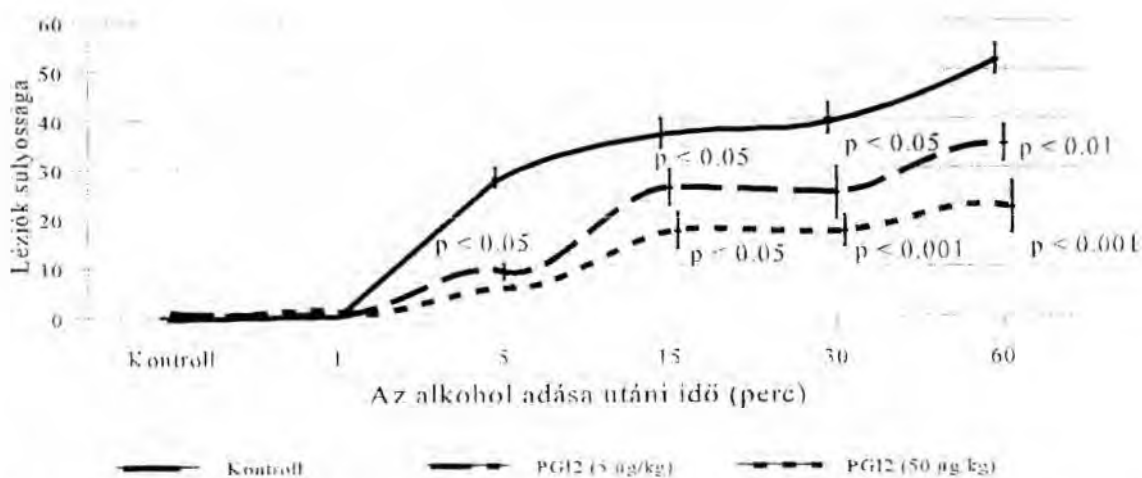
A gyomornyálkahártya malondialdehid szintjének változása akut hemorrágiás nyálkahártya károsodás kifejlődése során 1 ml 0.6 M HCl (■) illetve 96%-os etanol (□) intragasztrikus adását követően.

6.1.2. Szabadgyökreakeciók változása a gasztroprotekciónak kifejlődése során

A nyálkahártyakárosodások száma és súlyossága hasonlóan változott, ezért az alábbiakban csak a léziók súlyosságának alakulását ismertetem. A léziók az 5. percben jelentek meg, és a β -karotinnal kezelt csoportok esetén nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoporttól. A karotinnal kezelt csoportokban a léziók 5-15 percnél voltak a legnagyobb számban és legsúlyosabb formában jelen, ezután mind a 15 perces értéknél, mind a kontroll (csak etanollal kezelt) csoportban észlelt értékeknél szignifikánsan alacsonyabbak



8. ábra A β -karotin (1 és 10 mg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődésére

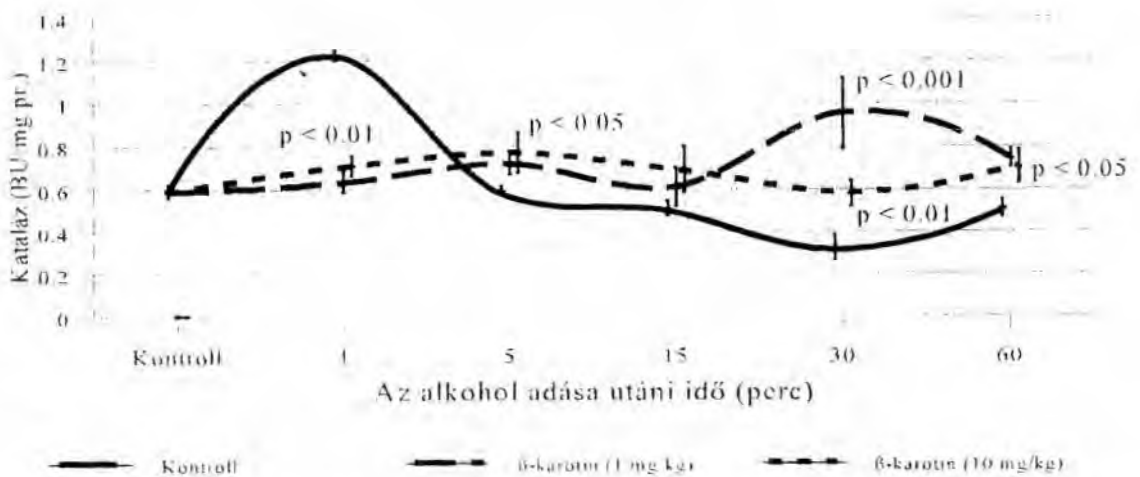


9. ábra A prosztaciklin (5 és 50 μg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődésére

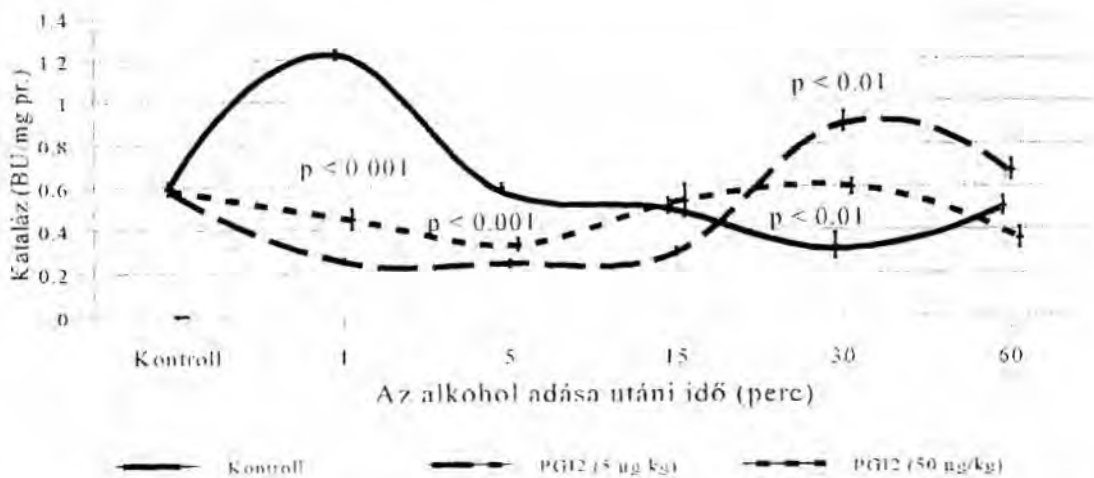
voltak (8. ábra). Ezzel szemben a PGI_2 védő hatása már az 5. percben megjelent, és folyamatosan észlelhető volt a 60. percig (9. ábra).

A CAT aktivitás a kontroll csoportban az 1. percben növekedett, majd az alapértékre csökkent vissza. A β -karotinnal kezelt csoportokban az emelkedés lassabb volt, és maximumát az 5. illetve a 30. percben érte el a 10 illetve 1 mg/kg dózisu csoportban (10. ábra). Nagyobb dózis esetén az aktivitás kisebb mértékű volt.

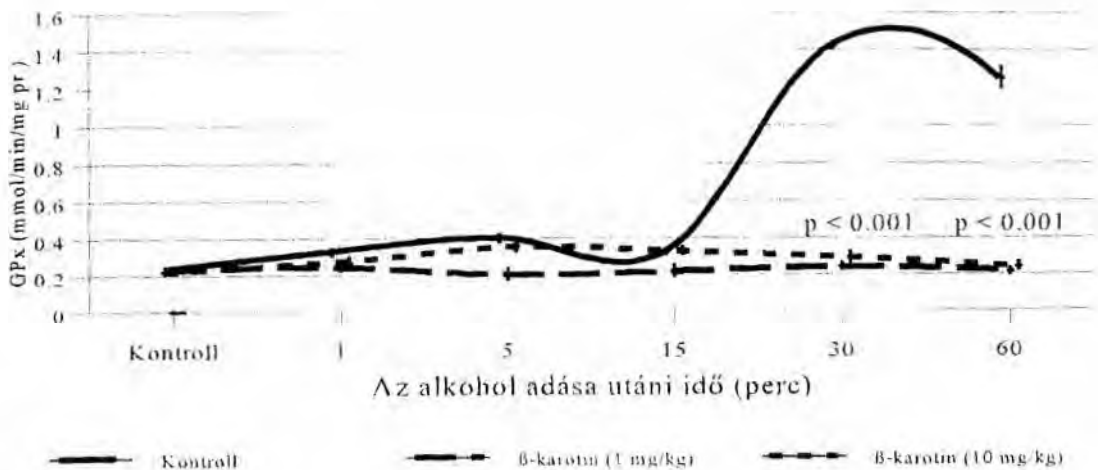
A PGI_2 -vel kiváltott védelem esetén az 1 perces emelkedés szintén elmaradt, és az



10. ábra A β -karotin (1 és 10 mg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza kataláz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során



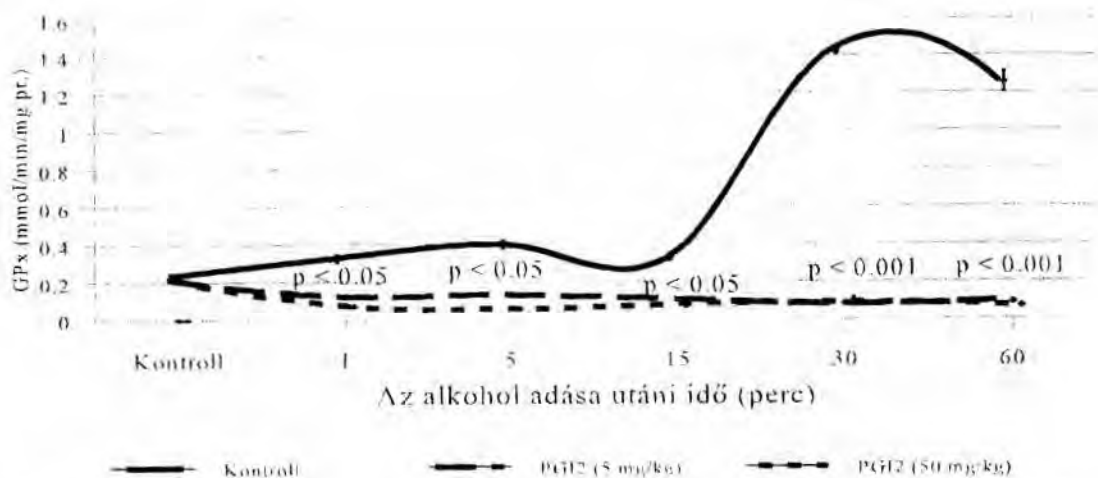
11. ábra A prosztaciklin (5 és 50 µg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza kataláz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során



12. ábra A β -karotin (1 és 10 mg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza glutathionperoxidáz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során

aktivitás csak a kisebb dózissal kezelt csoportban haladta meg az alapértéket a 30. perctől (11. ábra). Mind a β -karotin mind a PGI_2 előkezelést követően tehát az aktivitás emelkedés kisebb mértékű volt és a későbbi periódusra tolódott.

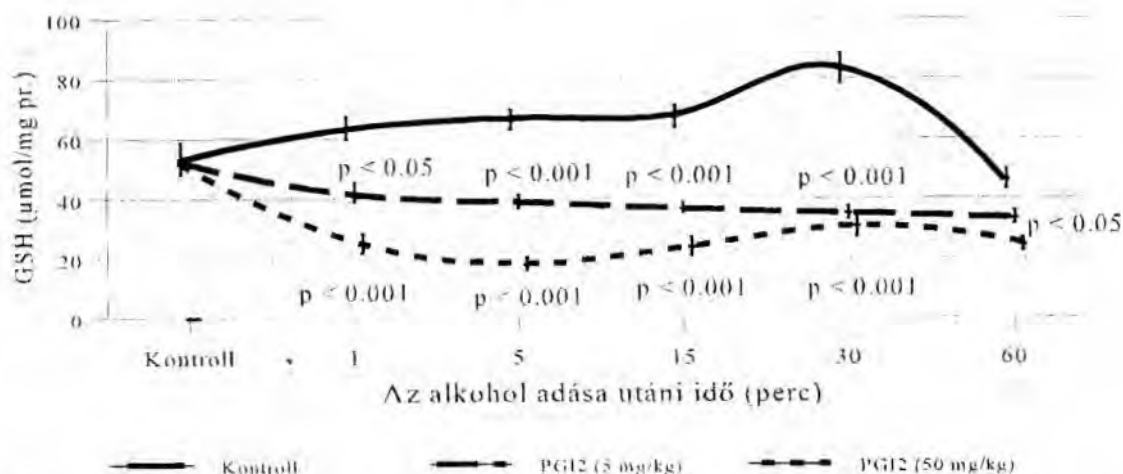
A GPx aktivitás a kontroll csoportban egyenletesen, kis mértékben emelkedett az első 15 percben, a 30. és 60. percben viszont jelentősen tovább emelkedett (az alapérték 5-6-szorosára). A β -karotinnal kezelt csoportokban az aktivitás kis mértékben emelkedett a korai fázisban, de a kontroll állatokban észlelt 30 és 60 perces nagyfokú emelkedés itt elmaradt



13. ábra A prosztaciklin (5 és 50 μg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza kataláz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során

(12. ábra).

A PGI₂ kezelés után az aktivitás mindvégig az alapérték alatt maradt (13. ábra). Mindkét protektív szer esetében tehát a jelentősen kisebb mértékű nyálkahártya károsodás következményeként a kontrollban észlelt jelentős GPx aktivitás emelkedés elmaradt.



14. ábra A prosztaciklin (5 és 50 μg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza redukált glutation szintjére alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során

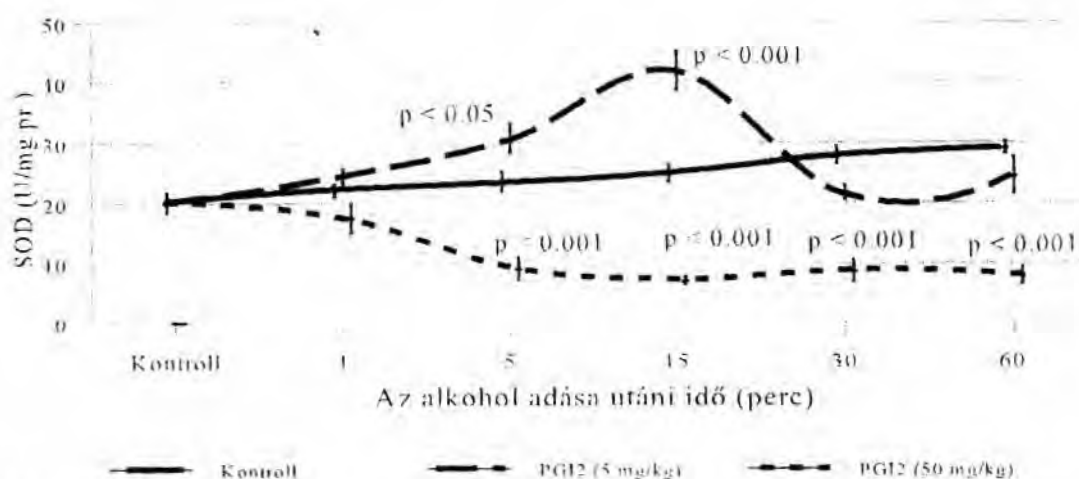
A gyomor mukóza GSH szintje a karotinnal indukált védelem során nem tért el lényegesen a kontrolltól. Ezzel szemben PGI₂ kezelést követően szintje mindvégig alacsonyabb volt, mint a csak etanollal kezelt kontroll csoportban (14. ábra).



15. ábra A β-karotin (1 és 10 mg/kg, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza szuperoxid dizmutáz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során

A SOD aktivitás a kontroll csoportban a léziók kifejlődésével párhuzamosan illetőleg azt követően egyenletesen emelkedett. A β -karotin gasztroprotekciónál az enzim aktivitása nem változott lényegesen a kiindulási értékhez képest, ami az etanollal kezelt csoporthoz hasonlítva a kisebb dózis esetén a 60., a nagyobb dózis esetén a 30. és 60. percben szignifikánsan alacsonyabb értéket jelent (15. ábra).

Nagyobb dózisú PGI_2 kezelést követően az aktivitás mindvégig alacsonyabb volt, kisebb dózissal viszont az 5. és 15. percben magasabb volt, mint a csak etanollal kezelt csoportban (16. ábra).



16. ábra *A prosztaciklin (5 és 50 $\mu\text{g/kg}$, 30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor mukóza szuperoxid dizmutáz aktivitására alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése során*

A MDA szint mindkét szerrel kiváltott protekciónál alacsonyabb volt, mint a nem védett gyomorban, azaz az etanol adását követő 30. és 60. perces emelkedés nem volt észlelhető a β -karotin vagy a PGI_2 előkezelést követően, amikor a nyálkahártya károsodás kisebb mértékű volt.

6.2. A citoprotekció és a vagális innerváció kapcsolata

A PGI₂, a β -karotin, az atropin és a cimetidin kis dózisa a gyomorsavszekréciót nem befolyásolták. Nagyobb dózisu atropin és cimetidin szignifikánsan csökkentette mind a gyomorbennek össztérfogatát, mind pedig a H⁺ outputot (1. táblázat). Ugyanilyen jelentős csökkenést eredményezett az akut kétoldali sebészi vagotómia is.

1. táblázat *Atropin, β -karotin, cimetidin és PGI₂, valamint kétoldali sebészi vagotómia hatása a gyomor szekrécióra (térfogat és H⁺ output) 4 órás pilorus lekötött állatokban. Az eredmények 10-12 kísérlet átlag \pm SEM értékei. A cimetidin és atropin aláhízott dózisa a gyomorszekréciót gátolják. A P értékeket a kontroll és a kezelt csoportok t próbával végzett összehasonlításával kaptuk (^{NS} - nem szignifikáns, ^{***} - $P \leq 0.001$).*

Dózisok		Térfogat (ml/100 g/4 h)	H ⁺ -output (μEq/100 g/4 h)
<u>Kontroll csoport</u>			
--		4.2 ± 0.4	200 ± 20
<u>Atropin-kezelt csoport</u>			
0.025	mg/kg s.c.	4.0 ± 0.3 ^{NS}	195 ± 20 ^{NS}
<u>0.2</u>		1.1 ± 0.2	58 ± 8 ^{***}
<u>1.0</u>		0.4 ± 0.1	20 ± 4 ^{***}
<u>β-karotin-kezelt csoport</u>			
1.0	mg/kg i.g.	3.9 ± 0.4 ^{NS}	198 ± 20 ^{NS}
10.0		4.0 ± 0.4 ^{NS}	207 ± 20 ^{NS}
<u>Cimetidin-kezelt csoport</u>			
2.5	mg/kg s.c.	4.1 ± 0.4 ^{NS}	190 ± 20 ^{NS}
<u>50.0</u>		2.0 ± 0.3	30 ± 8 ^{***}
<u>PGI₂-kezelt csoport</u>			
5.0	μg/kg i.g.	4.0 ± 0.4 ^{NS}	190 ± 18 ^{NS}
50.0		4.1 ± 0.3 ^{NS}	180 ± 20 ^{NS}
100.0		4.0 ± 0.3 ^{NS}	185 ± 20 ^{NS}
<u>Sebészi vagotómia</u>			
		0.6 ± 0.15	30 ± 7 ^{***}

Az etanollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodásokat a savszekréciót gátló és a szekréciót nem befolyásoló, úgynevezett citoprotektív dózisok egyaránt csökkentették az

2. táblázat *Atropin, β -karotin, cimetidin és PGI₂ hatása az etanollal létrehozott (96%, 1 ml i.g.) gyomor nyálkahártya léziók számára és súlyosságára intakt és vagotomizált állatokban. Az eredmények 10-12 kísérlet átlag \pm SEM értékei. A cimetidin és atropin aláhúzott dózisa a gyomorszekréciót gátolják. A P értékeket a kontroll és a kezelt csoportok t próbával végzett összehasonlításával kaptuk (^{NS} - nem szignifikáns, * - $P \leq 0.5$, ** - $P \leq 0.01$, *** - $P \leq 0.001$).*

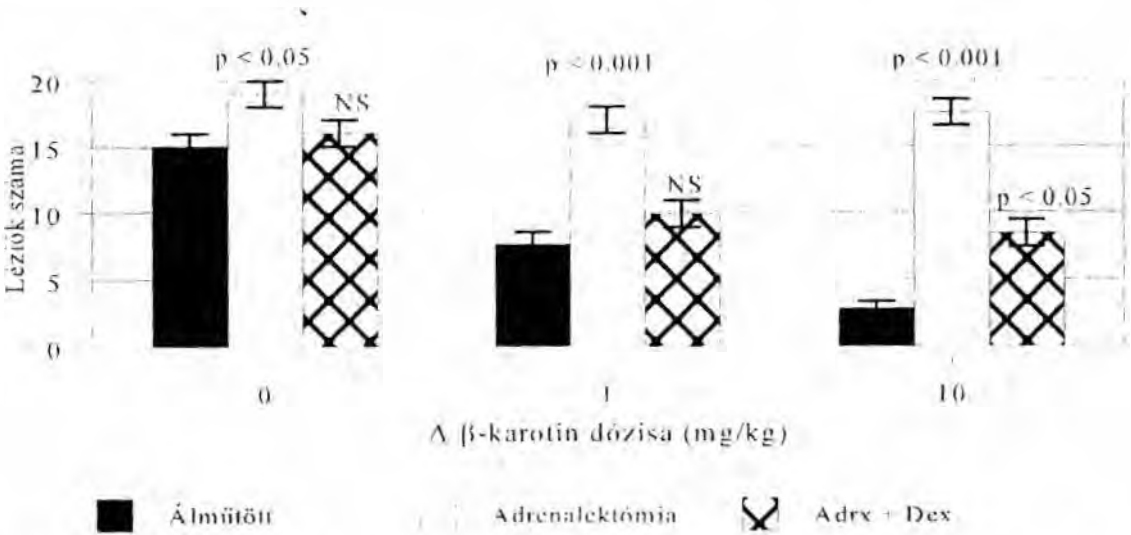
Dózisok	A gyomor nyálkahártya léziók			
	Száma		Súlyossága	
	Intakt	Vagotómia	Intakt	Vagotómia
<u>Kontroll csoport</u>				
—	12.8 \pm 0.8	18.0 \pm 1.0 ^{NS}	55 \pm 6	80 \pm 7 ^{NS}
<u>Atropin-kezelt csoport</u>				
0.02	8.4 \pm 0.5 ^{***}	18.9 \pm 1.0 ^{NS}	38 \pm 4 [*]	78 \pm 7 ^{NS}
<u>0.2</u> mg/kg s.c.	7.5 \pm 0.5 ^{***}	18.7 \pm 0.9 ^{NS}	25 \pm 3 ^{***}	69 \pm 8 ^{NS}
<u>1.0</u>	6.0 \pm 0.3 ^{***}	18.7 \pm 0.7 ^{NS}	23 \pm 2 ^{***}	75 \pm 7 ^{NS}
<u>β-karotin-kezelt csoport</u>				
1.0	6.5 \pm 0.4 ^{***}	18.6 \pm 1 ^{NS}	30 \pm 5 ^{***}	80 \pm 6 ^{NS}
10.0 mg/kg s.c.	3.0 \pm 0.3 ^{***}	18.7 \pm 1 ^{NS}	10 \pm 2 ^{***}	70 \pm 8 ^{NS}
<u>Cimetidin-kezelt csoport</u>				
2.5	6.4 \pm 0.3 ^{***}	18.6 \pm 1 ^{NS}	35 \pm 4 ^{***}	70 \pm 10 ^{NS}
<u>50.0</u> mg/kg s.c.	5.0 \pm 0.3 ^{***}	19.0 \pm 0.9 ^{NS}	22 \pm 3 ^{***}	80 \pm 9 ^{NS}
<u>PGI₂-kezelt csoport</u>				
5	8.0 \pm 1.0 [*]	20.0 \pm 0.6 ^{NS}	35 \pm 4 ^{***}	85 \pm 7 ^{NS}
50 μ g/kg i.g.	7.0 \pm 0.8 [*]	20.1 \pm 0.8 ^{NS}	30 \pm 5 ^{***}	85 \pm 8 ^{NS}
100	5.0 \pm 0.4 ^{***}	19.8 \pm 0.8 ^{NS}	25 \pm 3 ^{***}	84 \pm 7 ^{NS}

ép vagusszal rendelkező állatok esetében. Ezzel szemben vagotómiát követően ez a védő hatás nem volt észlelhető egyik alkalmazott szer esetében sem (2. táblázat). Az alkohol okozta nyálkahártya károsodások száma és súlyossága vagotomizált állatokban súlyosabb volt, mint a csak etanollal kezelt kontroll állatokban. Ez annak ellenére megfigyelhető volt, hogy a vagusz átvágását követően a gyomorsavszekréció szignifikánsan csökkent.

6.3. A β -karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok

6.3.1. *A mellékvese szerepe*

A β -karotin csökkentette az alkohollal előidézett gyomornyálkahártya léziók számát és súlyosságát az alkohol adását követő 60. percben. Amint azt az előzőekben ismertettem, a károsodás korai szakaszában (1-5 perc) a β -karotin nem csökkentette jelentősen a léziók számát és súlyosságát, csak a késői fázisban (30-60 perc) voltak szignifikánsan kisebbek. A nyálkahártya léziók száma és súlyossága mintegy 30%-kal magasabb volt az adrenalektómizált állatokban, de dexametazon szupplementáció a nyálkahártya normál válaszkésztségét



17. ábra *Különböző dózisi β -karotin előkezelés (30 perccel az alkohol adása előtt) hatása a gyomor nyálkahártya léziók számára az etanol adása után 60 perccel intakt, adrenalektómizált valamint adrenalektómiát követően dexametazonnal szupplementált (Adrx + Dex) állatokban*

3. táblázat *Dexametazon hatása az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások számára és súlyosságára 60 perccel az alkohol adását követően. A dexametazont szubkután kapták az állatok 30 perccel az alkohol adása előtt. *: $p \leq 0.05$ a kontroll és a 0.6 mg/kg dexametazonnal kezelt csoportok között.*

Dexametazon (mg/kg)	Kontroll	0.2	0.4	0.6
Léziók száma	15 ± 1	14.5 ± 1.1	13.5 ± 1.1	13.4 ± 1.0
Léziók súlyossága	51 ± 2	46 ± 2	43 ± 2	35 ± 2*

helyreállította, vagyis a károsodás az intakt állatokéhoz hasonló mértékű volt (17. ábra). Az 1 és 10 mg/kg dózisú β -karotin előkezelés nem védett a nyálkahártya károsodások kialakulása ellen adrenalektomizált állatokban, de az adrenalektómiát követően glukokortikoiddal szupplementált csoportban a védelem az intakt állatokban észlelthez hasonló mértékű volt.

Fontos kiemelni, hogy intakt állatokban dexametazon adása 30 perccel az etanolt megelőzően nem befolyásolta a nyálkahártya károsodások számát, a súlyosság is csak a legnagyobb dózis (0.6 mg/kg) esetén csökkent, ez a dózis az adrenalektomizált állatoknak adott adag háromszorosa volt (3. táblázat).

6.3.2. Endogén prosztaglandinok szerepe

A β -karotin adása nem befolyásolta a gyomornyálkahártya PGE_2 és $\text{PGF}_{1\alpha}$ szintjét intakt (nem vagotomizált) állatokban az alkohol okozta nyálkahártya károsodás kifejlődése alatt. Amikor az akut sebészi vagotómiát követően 30 perccel az állatok alkoholt kaptak és ezután 60 perccel vizsgáltuk a nyálkahártya prosztaglandin tartalmát, mind a $\text{PGF}_{1\alpha}$ mind a PGE_2 szintben jelentős csökkenést észleltünk (18-19. ábra).

1 és 10 mg/kg dózisú β -karotin adása a nyálkahártya PGE_2 szintjét nem befolyásolta

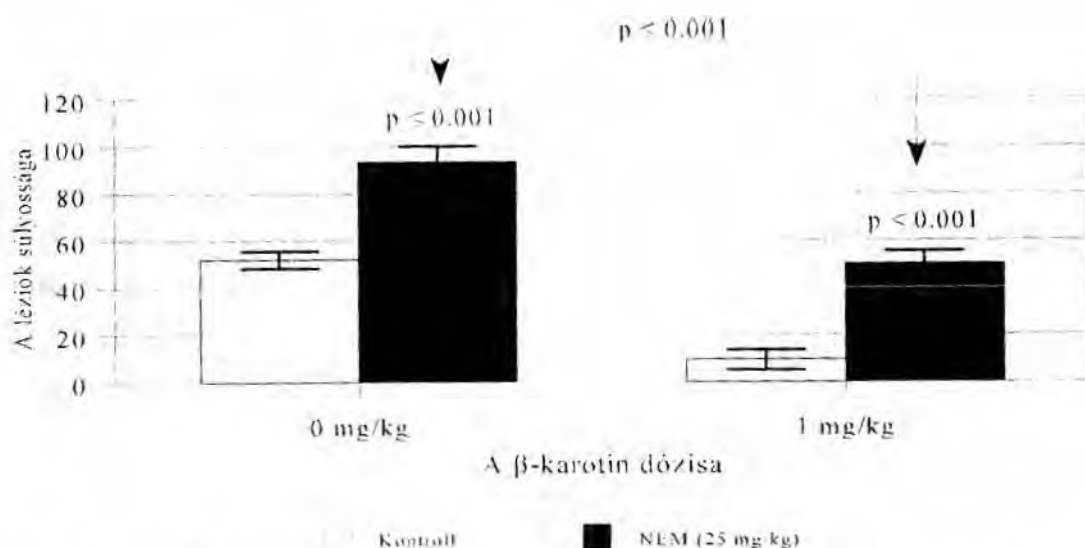


18. ábra Különböző dózisú β -karotin előkezelés hatása a gyomor nyálkahártya prosztaglandin E_2 koncentrációjára intakt és vagotómizált állatokban 60 perccel az alkohol adását követően



19. ábra Különböző dózisú β -karotin előkezelés hatása a gyomor nyálkahártya prosztaglandin $F_{1\alpha}$ koncentrációjára intakt és vagotómizált állatokban 60 perccel az alkohol adását követően

(18. ábra). Ezzel szemben a β -karotin 10 mg/kg-os dózisa a gyomornyálkahártya $PGF_{1\alpha}$ szintjét mérsékelten emelte ($p < 0.05$ versus vagotomizált kontroll csoport), de még ebben az esetben is szignifikánsan alacsonyabb volt a szöveti szintje, mint az álműtött csoportban (19. ábra). β -karotin adása tehát ép bolygóideggel rendelkező állatok esetén nyálkahártya védelmet eredményezett a PG szint befolyásolása nélkül. Vagotomizált állatokban a PG szint csökkenés β -karotin előkezeléssel nem volt kivédhető.



20. ábra *N*-etil-maleimid (NEM, 25 mg/kg) hatása az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások súlyosságára kontroll állatokban és β -karotin (1 mg/kg) előkezelést követően. A β -karotint és a NEM-t 30 perccel az alkohol adása előtt adtuk.

6.3.3. *Endogén szulfhidridek szerepe*

Előzetes kísérletekben igazolódott, hogy az SH-csoportot tartalmazó L-cisztein dózisfüggő módon, szignifikánsan csökkentette az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya léziókat. Az endogén SH-csoportokat blokkoló N-etilmaleimid (NEM) adása viszont dózsisfüggően növelte a léziók számát és súlyosságát. A nyálkahártya SH csoportjainak β -karotin védelemben feltételezett szerepének tisztázásához az állatok egy része SH-blokkoló NEM-et kapott a karotin adásával egyidőben, amit az alkohol i.g. adása követett 30 perc múlva. A NEM növelte a nyálkahártya alkohollal szembeni érzékenységét, vagyis a léziók száma és súlyossága a csak alkohollal kezelt csoporthoz képest közel kétszeresére emelkedett. Ha 1 mg/kg β -karotint és az NEM-et együtt adtuk, a léziók száma és súlyossága szignifikánsan kisebb volt ($p < 0.001$), mint a karotinnal nem kezelt csoportban (20. ábra).

6.3.4. *Vaszkuláris károsodás elemzése β -karotinnal létrehozott gasztroprotekciónál*

A vaszkuláris károsodás mértékére az előzetesen (az állatok leölését megelőzően 15 perccel) intravénásan beadott Evans kék extravazációjából lehet következtetni. Normál körülmények között, a vaszkulatura épsége esetén a festék az érpályából nem lép ki albuminhoz kötődése miatt. Az Evans kék koncentrációját a gyomorbennékben és a mukózában mértük. A kontroll, csak alkohollal és a β -karotin vehikulumával kezelt csoportban a gyomorbennék Evans kék koncentrációja a nyálkahártya károsodás megjelenésével párhuzamosan növekedett. Hasonló változásokat figyeltünk meg a gyomormukóza festéktartalmában is. A β -karotin (10 mg/kg) nem befolyásolta a festék exudációját a gyomorbennékbe etanollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás esetén. Ezzel szemben a 60. percben alacsonyabb Evans kék koncentrációt mértünk a 10 mg/kg dózisú β -karotin előkezelést követően a gyomormukózában (4. táblázat). A már 5. perctől

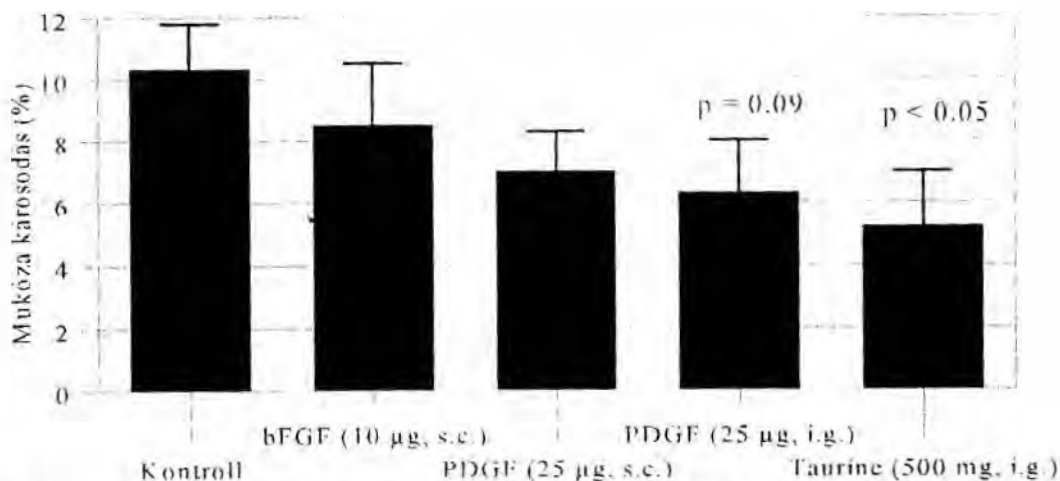
megnövekedett vaszkuláris permeabilitás tehát β -karotin adásával nem volt kivédhető.

4. táblázat *A vaszkuláris permeabilitás változásának meghatározása Evans kék módszerrel alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodás esetén β -karotin előkezelést követően. A táblázatban a gyomorhennék és a gyomormukóza Evans kék mennyisége illetve koncentrációja látható. *: $p \leq 0.05$ a kontroll és a β -karotinnal előkezelt csoportot összehasonlítva.*

Az alkohol adása utáni idő (perc)		0	5	15	30	60
Gyomorhennék Evans kék tartalma (μg)	Kontroll	$0,66 \pm 0,18$	$1,29 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,08$	$2,79 \pm 0,24$	$1,54 \pm 0,19$
	β -karotin (10 mg/kg)	$0,45 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,23$	$1,87 \pm 0,57$	$2,15 \pm 0,38$
Gyomormukóza Evans kék koncentrációja ($\mu\text{g/g}$)	Kontroll	$3,27 \pm 0,37$	$6,43 \pm 0,58$	$7,25 \pm 0,34$	$7,21 \pm 1,21$	$6,84 \pm 0,49$
	β -karotin (10 mg/kg)	$3,49 \pm 0,48$	$5,78 \pm 0,24$	$7,49 \pm 0,58$	$5,44 \pm 0,71$	$3,54 \pm 0,19^*$

6.4. Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata

A kontroll csoporthoz képest a 10 µg/kg dózisú bFGF és a 25 µg/kg s.c. adott PDGF nem csökkentette a hemorrhágiás gyomornyálkahártya léziók nagyságát az alkohol adását követő 60. percben. PDGF i.g. adva kis mértékben csökkentette a léziók nagyságát (21. ábra).

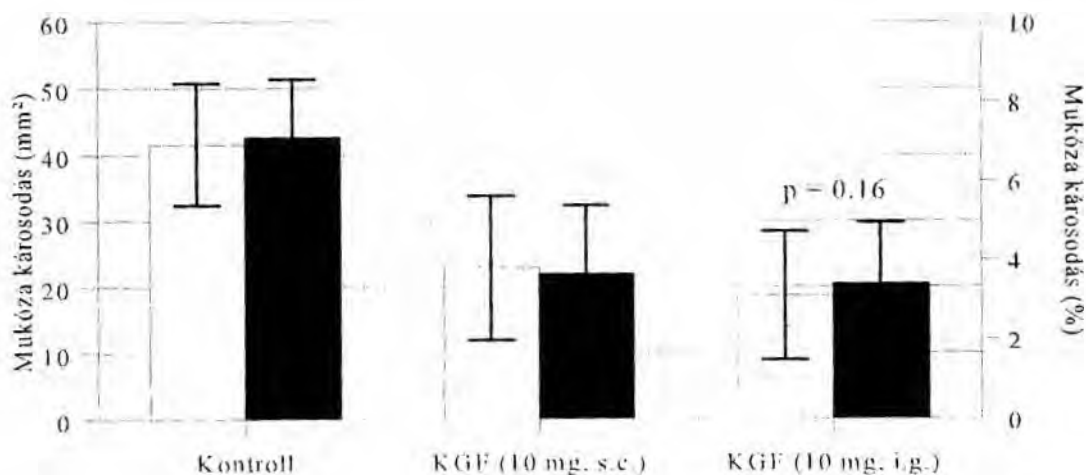


21. ábra

A háziukusz fibroblaszt növekedési faktor (bFGF, 10 µg/kg, s.c.), a trombocita-eredetű növekedési faktor (PDGF, 25 µg/kg, s.c. illetve i.g.) valamint a szulfhidrelekhez tartozó taurin (500 mg/kg, i.g.) hatása az 1 ml 75%-os alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodásra 60 perccel az alkohol adását követően. A vizsgált szereket az állatok az alkohol adása előtt 30 perccel kapták. A nyálkahártya léziók nagyságát a teljes gyomorfelszín százalékában fejeztük ki.

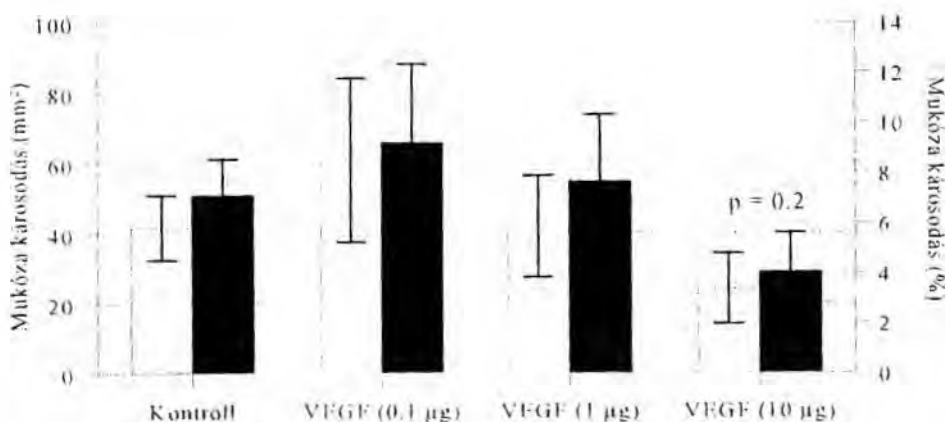
KGF adása szintén csak minimális mértékben, statisztikailag nem szignifikáns módon csökkentette a gyomornyálkahártya léziók összterületét és százalékos arányát. Az orálisan és szubkután adott KGF között jelentős különbség nem volt, lényegi gasztroprotekción egyiknél sem volt észlelhető (22. ábra).

Az alacsonyabb dózisban, orálisan adott VEGF hatástalan volt, a 10 µg/kg-os dózis viszont közel felére csökkentette a nyálkahártya károsodás nagyságát, azonban a statisztikailag szignifikáns szinten nem érte el (kis esetszám a növekedési faktor limitált hozzáférhetősége miatt) (23. ábra).



22. ábra

A keratinocita növekedési faktor (KGF, 10 mg/kg, s.c. illetve i.g.) hatása az 1 ml 75%-os alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodásra 60 perccel az alkohol adását követően. A KGF-t az állatok az alkohol adása előtt 30 perccel kapták. A nyálkahártya léziók nagyságát mm²-ben (□) és a teljes gyomorfelszín százalékában (■) tüntettük fel.



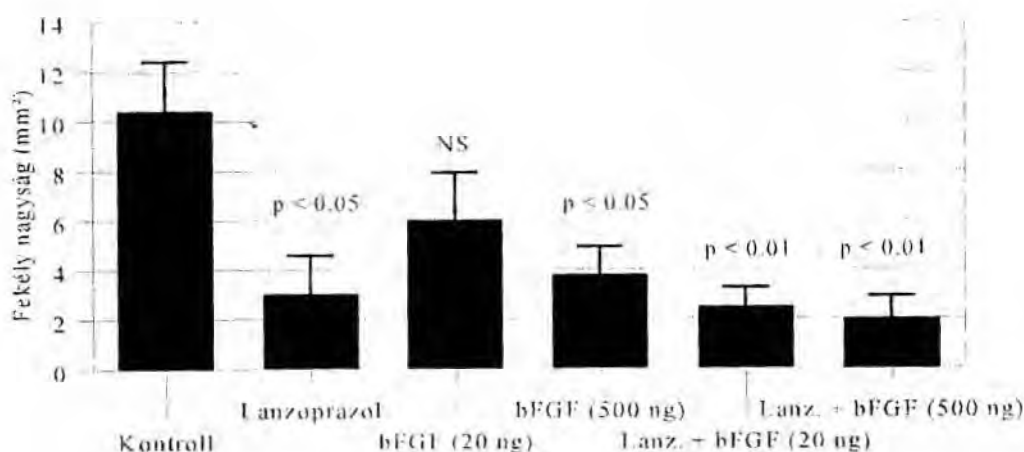
23. ábra

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF, 0.1, 1 és 10 µg/kg, i.g.) hatása az 1 ml 75%-os alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodásra 60 perccel az alkohol adását követően. A VEGF-t az állatok az alkohol adása előtt 30 perccel kapták. A nyálkahártya léziók nagyságát mm²-ben (□) és a teljes gyomorfelszín százalékában (■) tüntettük fel.

6.5. Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására

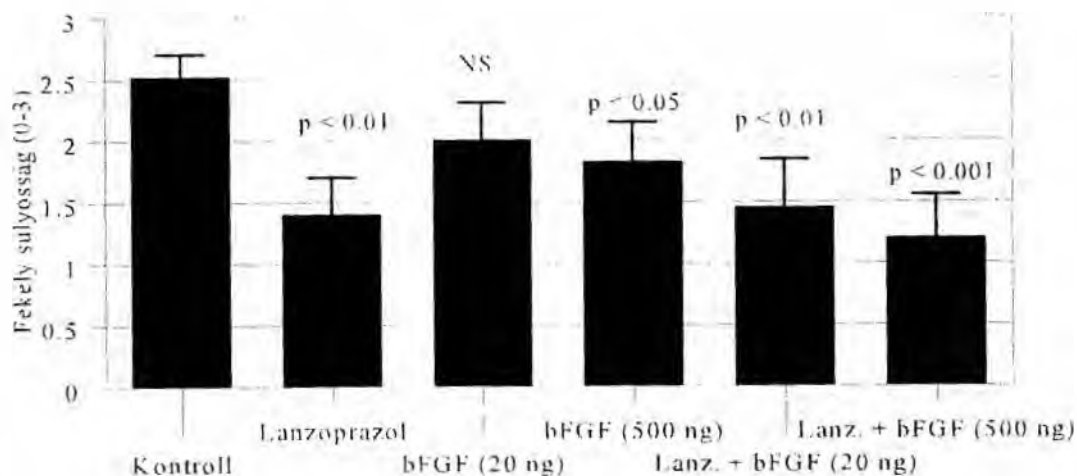
6.5.1. *Ulкусz nagyság és súlyosság*

A ciszteaminnal létrehozott duodenális fekély modellben a 3 hetes kísérletek végén a fekélynagyság a kontroll, vehikulummal kezelt csoportban $10.4 \pm 2.0 \text{ mm}^2$ volt, a fekélysúlyosság átlaga pedig a 0-3 pontrendszert használva 2.5 ± 0.2 volt. Lanzoprazol



24. ábra

A ciszteaminnal létrehozott krónikus nyombélfekélyek nagysága 3 hetes lanzoprazol és vagy bFGF kezelést követően patkányban ($n = 8-15$, NS = nem szignifikáns).



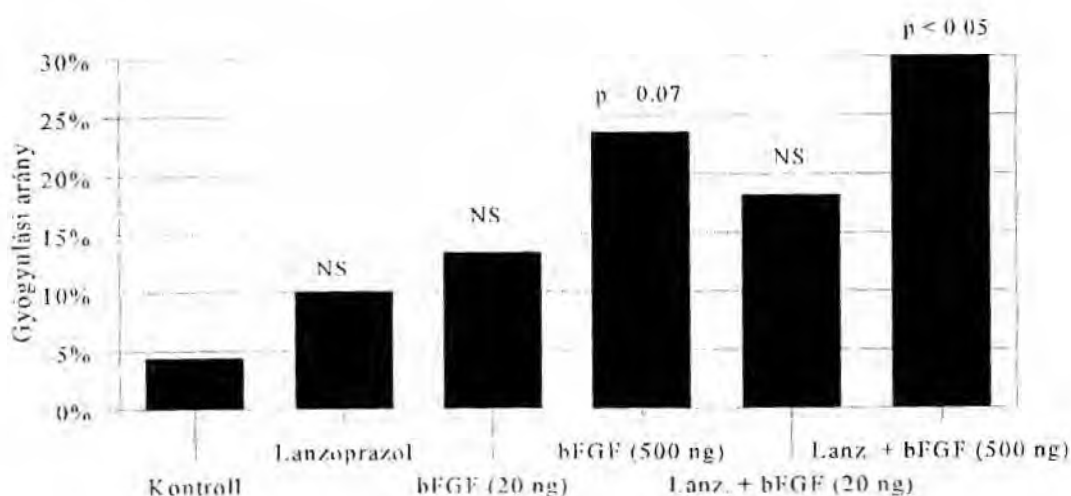
25. ábra

A ciszteaminnal létrehozott krónikus nyombélfekélyek súlyossága 3 hetes lanzoprazol és vagy bFGF kezelést követően patkányban ($n = 8-15$, NS = nem szignifikáns).

önmagában 10 mg/kg-os dózisban naponta kétszer adva a fekély nagyságot $3.0 \pm 1.6 \text{ mm}^2$ -ra ($p = 0.028$) és a súlyosságot 1.4 ± 0.3 -ra ($p = 0.003$) csökkentette. A fekély nagyság és súlyosság a kis dózisú bFGF-CS23-mal kezelt csoportban (20 ng/kg) kisebb volt ugyan mint a kontrollban ($5.9 \pm 2.0 \text{ mm}^2$), de nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet. bFGF-CS23 500 ng/kg-os dózisban viszont jelentősen csökkentette a fekély nagyságot ($3.8 \pm 1.2 \text{ mm}^2$, $p = 0.012$) és súlyosságot (1.8 ± 0.3 , $p = 0.05$) (24-25. ábra).

Lanzoprazol (10 mg/kg) és bFGF-CS23 (20 és 500 ng/kg) kombináció orális adása kis fekélynagyságot (2.5 ± 0.8 és $2.0 \pm 0.9 \text{ mm}^2$) és kevésbé súlyos fekélyeket (1.5 ± 0.4 és 1.2 ± 0.4) eredményezett. Még az önmagában hatástalan kis dózisú bFGF-CS23 is kissé jobb fekély gyógyulást eredményezett lanzoprazollal együtt adva, mint lanzoprazol önmagában, bár ezek statisztikailag nem voltak különbözőek (24-25. ábra). Nagy dózisú bFGF és lanzoprazol kombináció esetén a fekély súlyosság (1.2 ± 0.4) szignifikánsan alacsonyabb volt mint bFGF-CS23 (1.8 ± 0.3 , $p = 0.014$, U -test) vagy lanzoprazol (1.4 ± 0.3 , $p = 0.02$, U -test) monoterápia esetén (25. ábra).

6.5.2. Gyógyulási ráta



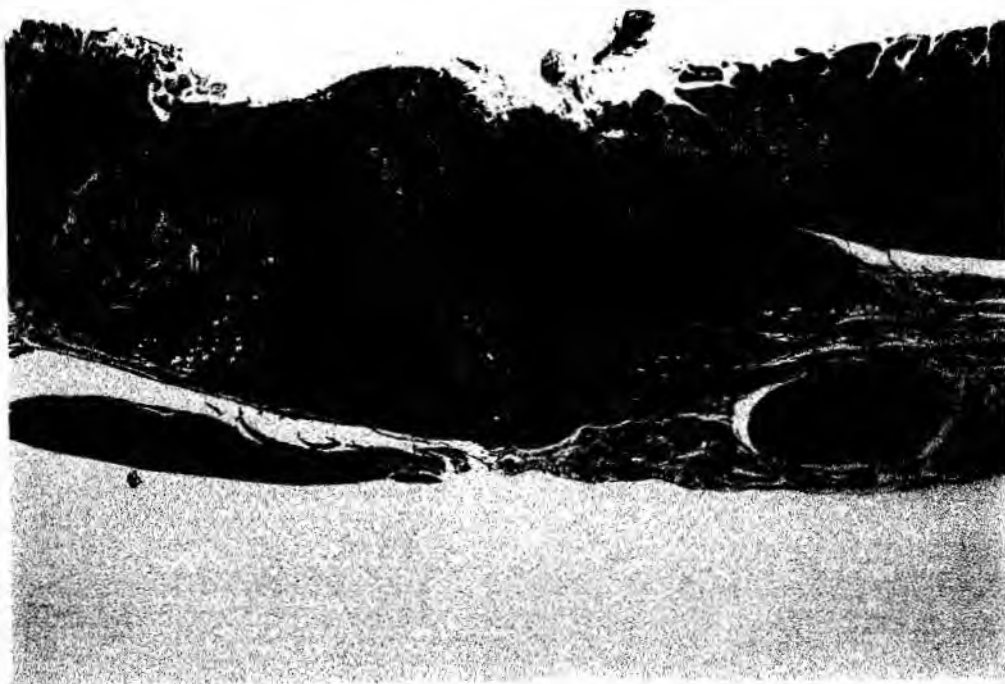
26. ábra

A ciszteammimal indukált nyombélfekély gyógyulásának aránya 3 hetes lanzoprazol és vagy bFGF kezelés után patkányban ($n = 8-15$, NS = nem szignifikáns).

Korábbi megfigyelésekkel egyezően a vehikulummal kezelt kontroll csoportban is az állatok kis részénél (6.6%) a fekély teljesen meggyógyult. A lanzoprazol és a bFGF-CS23 (20 vagy 500 ng/kg) önmagában 10, 13.3 és 23.3%-ra növelte a gyógyulási arányt. A kombinációs kezelés lanzoprazollal és bFGF-CS23-mal (20 vagy 500 ng/kg) a fekélyek nagyobb százalékát gyógyította (18.2% és 30% [$p = 0.037$ χ^2 próbával]), de a kombinációs és a monoterápia között a relative kis állatszámú csoportok miatt statisztikai különbség nem volt (26. ábra).

6.5.3. *A fekély gyógyulás mikroszkópos elemzése*

Hisztológiai vizsgálat (HE és Masson trikróm festés) aktív krónikus duodenális fekélyeket igazolt a kontroll csoportban, amik gyakran penetráltak a májba vagy a hasnyálmirigybe. A fekélyek széleinél csak minimális regeneráció látszott, a sarjszövet sejtiszegény volt a kontroll állatokban, és a fekély felszínét nekrotikus szövettörmelék fedte (27. ábra). A regenerálódó mukóza a sarjszövet nagyobb részét fedte a lanzoprazollal kezelt

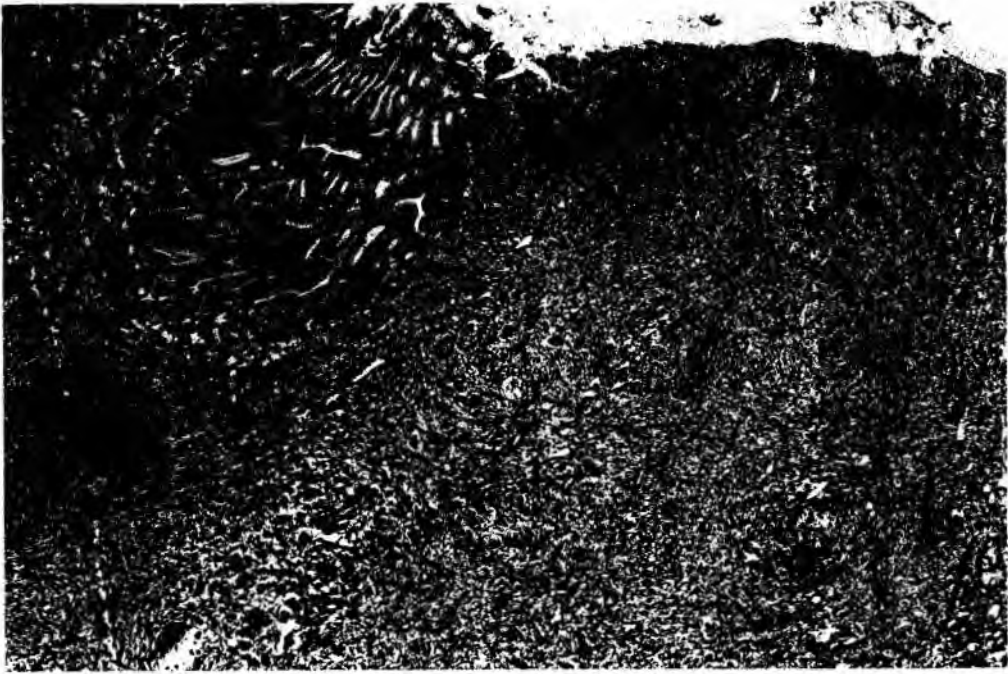


27. ábra *3 hetes nem gyógyult, ciszteaminnal létrehozott nyomhékély fénymikroszkópos képe. A fekély penetrált a hasnyálmirigybe (jobb alsó sarok). (Masson trikróm festés (MT), x20)*

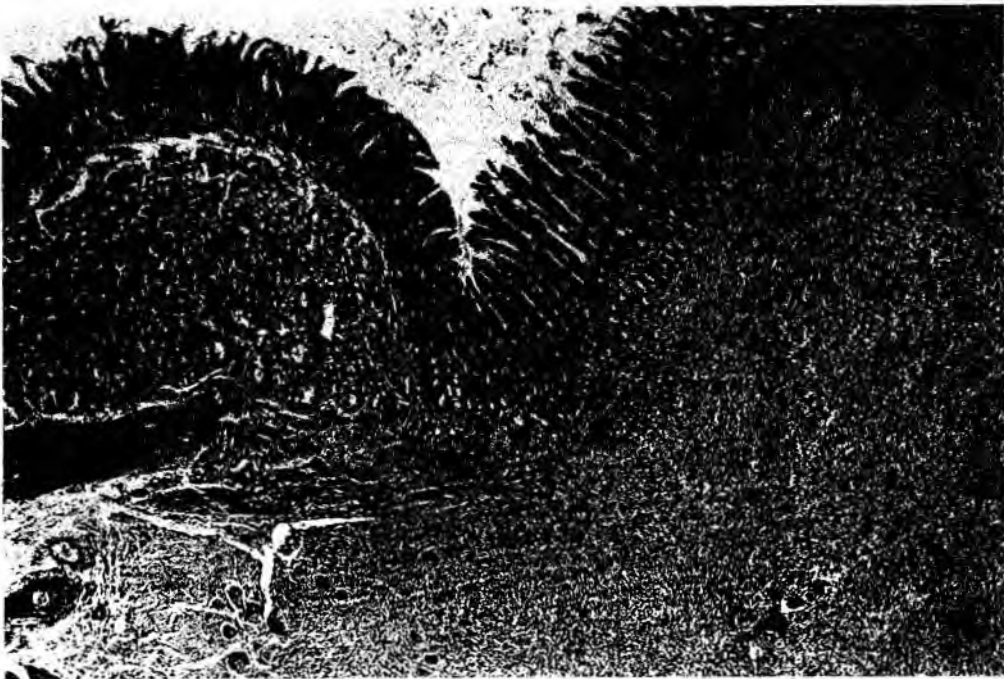
csoportban, mint a kontrolloknál (28. ábra). Jelentősen fokozódott epiteliális regeneráció látszott az 500 ng/kg bFGF-fel kezelt állatokban (29. ábra). A lanzoprazollal és bFGF-CS23-mal (20 vagy 500 ng/kg) kezelt csoportokban a majdnem teljesen regenerálódó nyálkahártyával fedett sejtdús sarjszövetet és csak kis számú gyulladásos sejtet valamint kevés elhalt szövettörmelékét észleltünk (30-31. ábra).



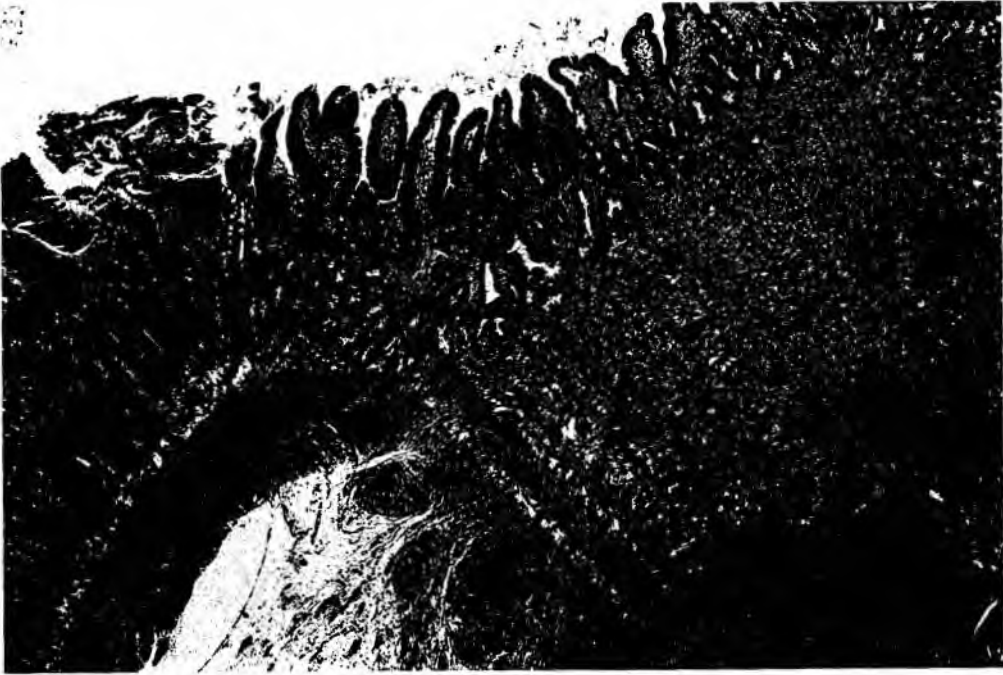
28. ábra *Regeneráció jeleit mutató nyálkahártya a ciszteamimmal létrehozott nyombélfekély sarjszövege felett lanzoprazol kezelést követően. Lapos és mirigyes epiteliális regeneráció látható, ami a nekrotikus szövettörmelék határánál megáll. A krónikus fekély hasnyálmirigybe penetrál (bal alsó rész). (MT, x100)*



29. ábra *Krónikus duodenális fekély 500 ng/kg bFGF napi adását követően. Kiterjedt glanduláris regeneráció látható a fekély széli részén. (MT, x40)*



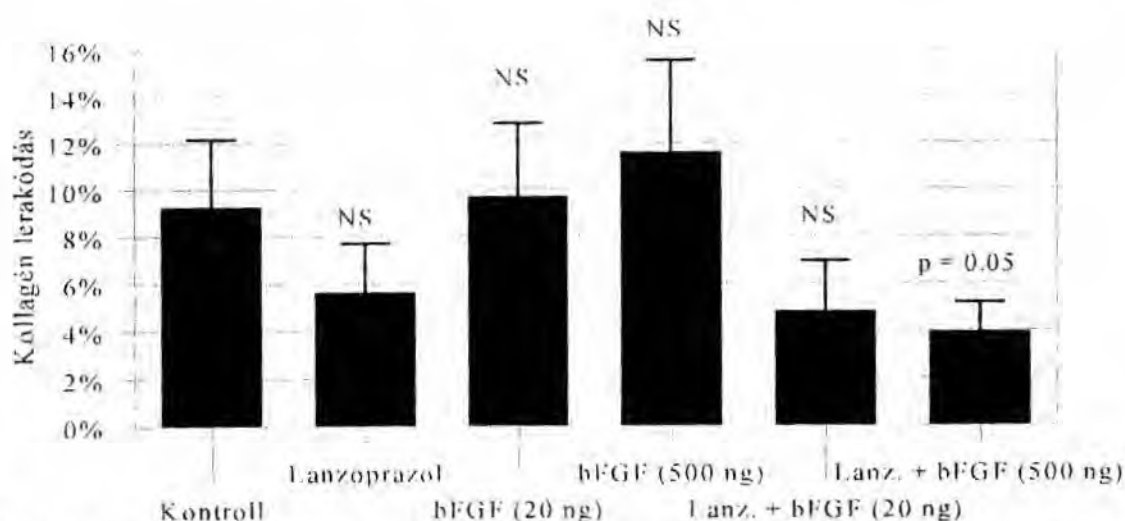
30. ábra *Ciszteaminnal létrehozott krónikus nyombélfekély fénymikroszkópos képe lansoprazol és bFGF (20 ng) kezelést követően teljes nyálkahártya regenerációt mutat. Brunner mirigyek láthatók a normál duodenum mukóza határáig (bal felső rész), míg a regenerálódó nyálkahártya Brunner mirigyeket még nem tartalmaz. (MT, x40)*



31. ábra *A nyálkahártya teljesen regenerálódott és gyulladástól mentes
lanzoprazollal és bFGF-fel (500 ng) kezelt 3 hetes krónikus nyombélfekély
esetén. (MT, x40)*

A sarjszövet kollagén lerakódásának mértékét a Masson trikrómmal festett metszetekben számítógépes módszerrel értékeltük. A denz kollagén depozíció a kontroll és a bFGF-fel kezelt csoportokban hasonló mértékű volt, míg a lanzoprazol és a kombinációs kezelésben részesült állatokban alacsonyabb volt a kontrollhoz képest. Ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt 10 mg/kg lanzoprazol és 500 ng/kg bFGF együttes adásakor (32. ábra).

A nem gyógyult duodenális fekélyek szemikvantitatív elemzése elhalt szövettörmelék jelenlétét igazolta a kontroll állatok nagy részénél (5. táblázat). A nekrozist csak 500 ng/kg bFGF-fel vagy a lanzoprazol és bFGF kombinációval történt kezelés csökkentette. A



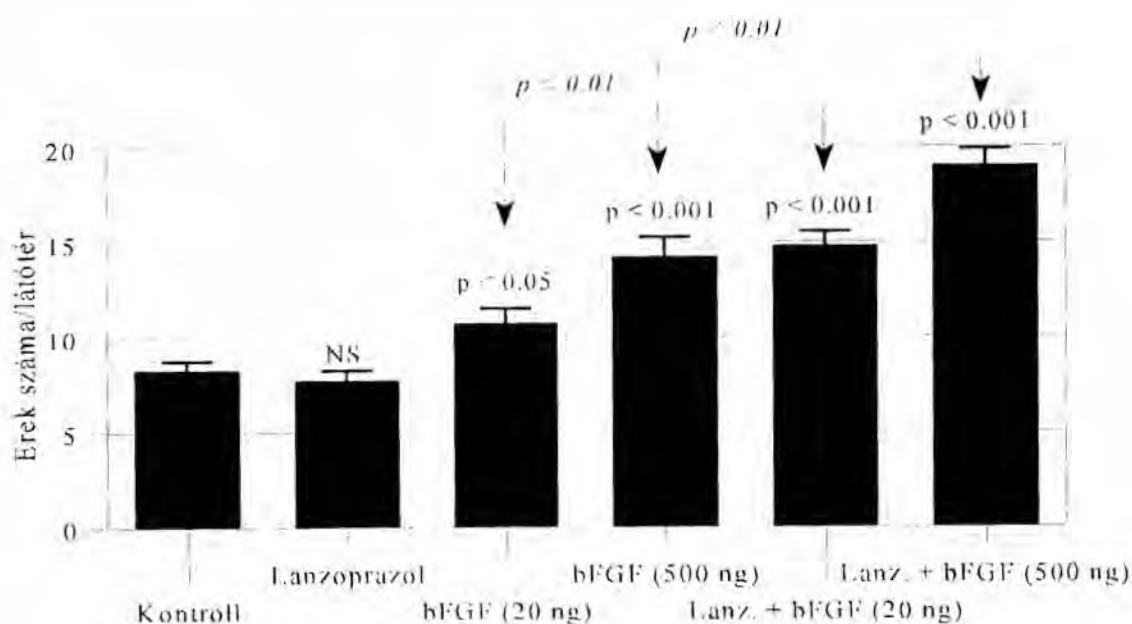
32. ábra

A denz kollagén lerakódás relatív területe 3 hetes krónikus ciszteaminall létrehozott nyombélfekély sarjszövetében lanzoprazol és/vagy bFGF kezelés után. A krónikus fekélyekből készült metszeteket Masson trikróm festéssel festettük, a denz kék festődés területét planimetriával határoztuk meg és a sarjszövet teljes felszínének százalékában fejeztük ki (n = 6-10, NS – nem szignifikáns).

krónikus gyulladás jelenlétében a különböző csoportok nem tértek el egymástól. Az epitél és a simaizom regeneráció az előbb említett nekrozissal fordított összefüggést mutatott. Nevezetesen, részleges lapos és mirigyes hámregeneráció ugyan minden kezelt állatban megfigyelhető volt, míg a kontroll állatok kis részénél csak a fekély szélénél volt megfigyelhető minimális epitél regeneráció. Ehhez hasonlóan a kontroll állatoknál simaizom

regeneráció nem látszott, ezzel szemben a kezelt állatok nagy részében a fekélynek megfelelően a muszkuláris réteg részben vagy teljesen regenerálódott. Ez az arány a lanzoprazol és 20 ng/kg vagy 500 ng/kg bFGF kombinációjával kezelt csoportokban volt a legnagyobb (5. táblázat).

A sarjszövetben újonképződő kis erek száma a lanzoprazollal kezelt csoportban nem változott a kontrollhoz képest, a kis és nagy dózisú bFGF-fel kezelt csoportokban viszont mérsékelten vagy kifejezetten emelkedett. Lanzoprazol és bFGF együtt adásakor a kiserek száma a kontrollhoz képest és a monoterápiához képest is szignifikánsan nagyobb volt (33. ábra).



33. ábra

A kis erek látóterenkénti (400x) száma ciszteaminnal létrehozott nyombélfekélyek sarjszövetében 3 hetes lanzoprazol és vagy bFGF kezelés után ($n = 6-10$ állat, 8-10 látóteret számoltunk metszetenként, 1 látóter hozzávetőlegesen 0.177 mm^2 volt, NS = nem szignifikáns).

5. táblázat *A fekélygyógyulás minőségének szövettani értékelése ciszteaminnal létrehozott krónikus nyombélfekély 3 hetes lanzoprazol és/vagy bFGF kezelését követően. χ^2 teszt: *: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; ***: $p \leq 0.001$.*

Csoportok	Szövettani paraméter					
	Nekrózis	Krónikus gyulladás	Részleges lapos epitel regeneráció	Részleges glanduláris epitel regeneráció	A fekély teljes epithelialis fedettsége	Simaizom regeneráció
Kontroll	8/10	4/10	4/10	0/10	0/10	0/10
Lanzoprazol	2/7	3/7	7/7*	7/7***	4/7*	4/7*
bFGF (20 ng)	3/6	3/6	6/6*	5/6**	3/6	2/6
bFGF (500 ng)	1/7*	4/7	7/7**	7/7***	3/7	3/7
Lanzoprazol + bFGF (20 ng)	2/9*	3/9	9/9**	9/9***	6/9*	7/9**
Lanzoprazol + bFGF (500 ng)	2/10*	3/10	10/10**	10/10***	6/10*	9/10***

6.6. Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében

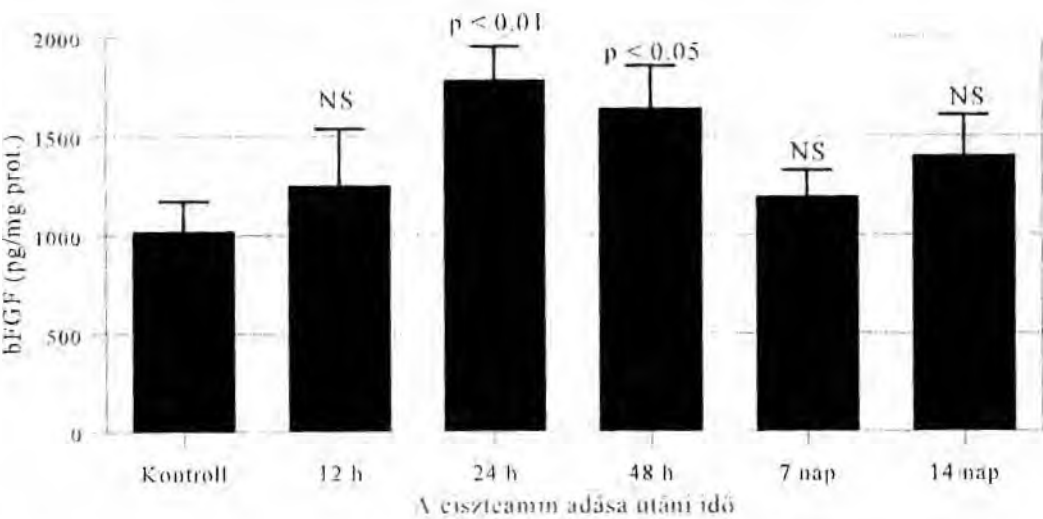
6.6.1. *Biokémiai, molekuláris biológiai kísérletek*

A duodenális ulcerogén ciszteamin i.g. adása után a duodenális mukózában a bFGF szint a kontroll állatokban mért 1021 ± 151 pg/mg protein értékről 1782 ± 171 ($p < 0.01$) illetve 1638 ± 217 pg/mg protein ($p < 0.05$) szintre emelkedett 24 illetve 48 órakor (34. ábra). Ezek a változások nagyfokban specifikusak voltak a duodenumra, mivel a gyomor mukózában nem észleltünk változást (6. táblázat).

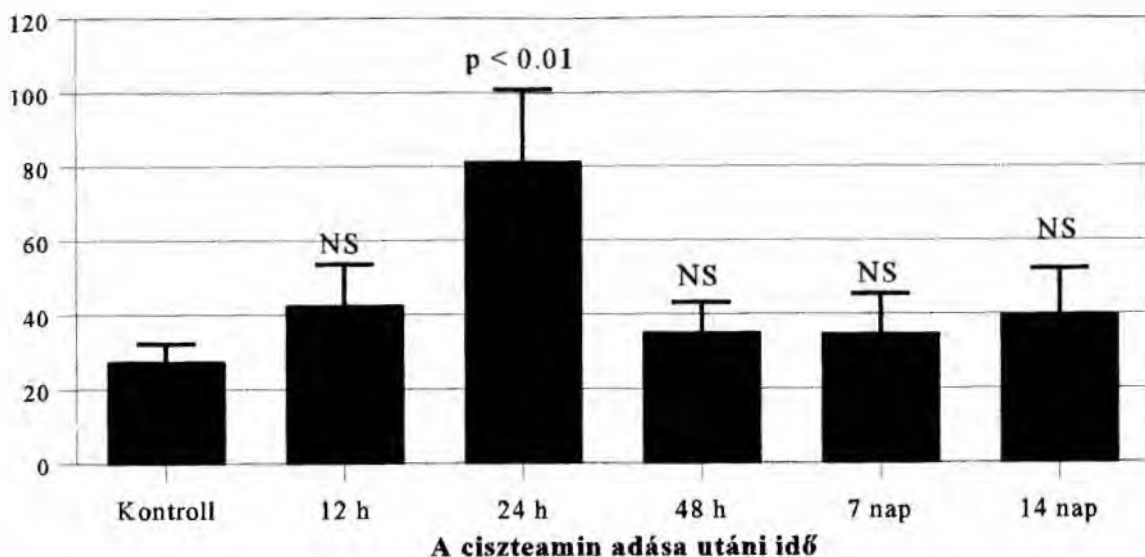
6. táblázat *A gyomornyálkahártya ELISA-val meghatározott bFGF és PDGF koncentrációja a duodenális ulcerogén ciszteamin (250 mg/kg, i.g.) adása után a fekélyképződés és a spontán fekélygyógyulás során*

	A ciszteamin adása utáni idő					
	Kontroll	12 óra	24 óra	48 óra	7 nap	14 nap
bFGF (ng/mg prot.)	1.8 ± 0.8	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	2.1 ± 0.5
PDGF (pg/mg prot.)	34.4 ± 2.6	43.0 ± 4.4	36.2 ± 5.0	34.3 ± 6.3	45.9 ± 11.0	41.4 ± 6.4

n = 9-12 állat, a csoportok között nincs statisztikailag szignifikáns különbség.

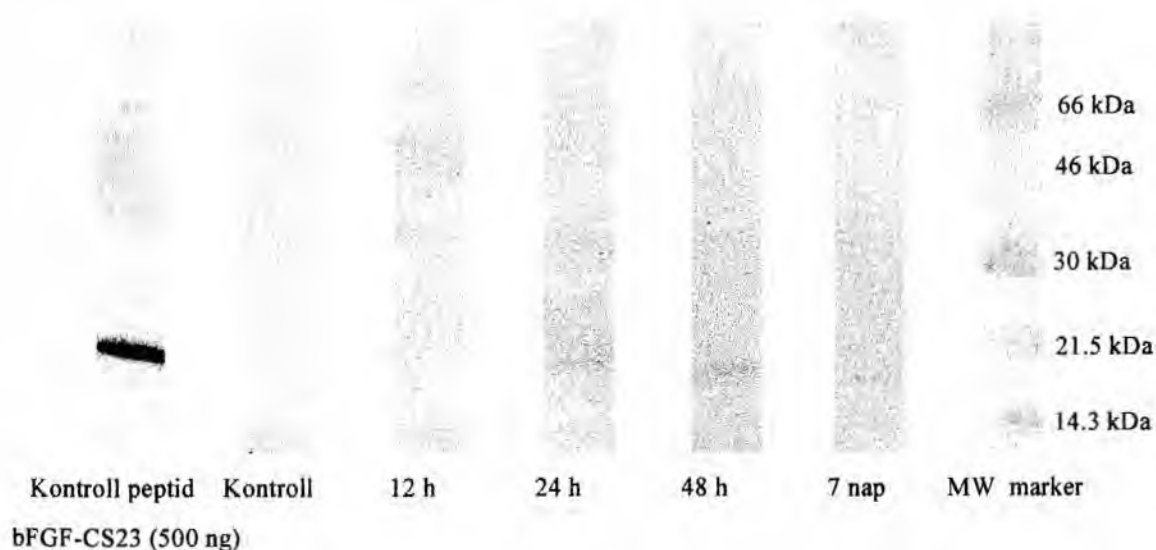


34. ábra *A duodenum nyálkahártya ELISA-val meghatározott bFGF koncentrációja a duodenális ulcerogén ciszteamin (250 mg/kg, i.g.) adása után a fekélyképződés és a spontán fekélygyógyulás során*



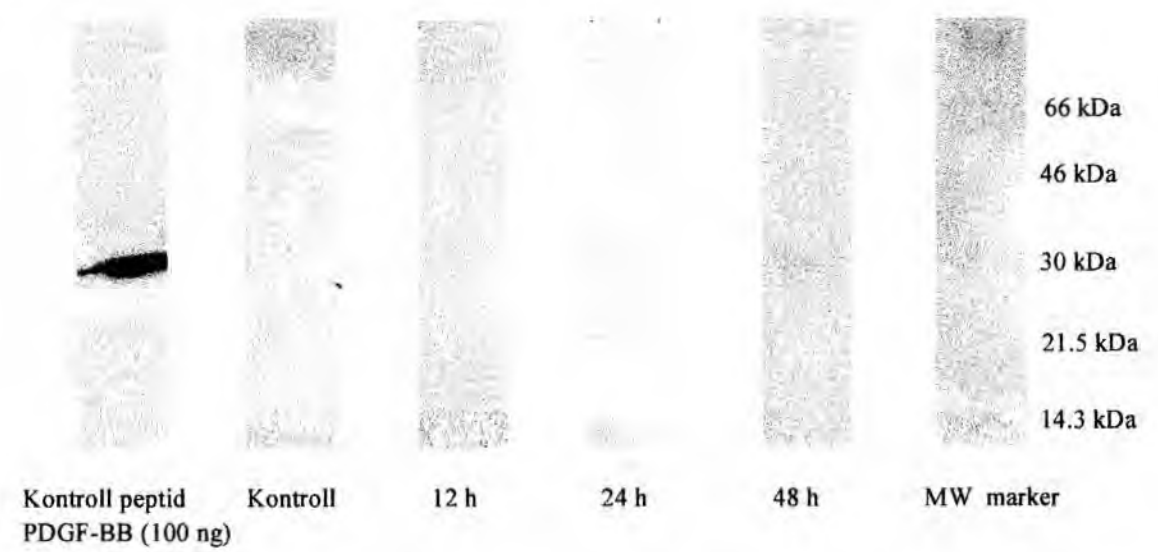
35. ábra *A duodenum nyálkahártya ELISA-val meghatározott PDGF koncentrációja a duodenális ulcerogén ciszteamin (25 mg/100 g, i.g.) adása után a fekélyképződés és a spontán fekélygyógyulás során*

Ezekhez az eredményekhez hasonlóan a nyombél nyálkahártya PDGF koncentrációja a 24 óra múlva 81 ± 19 pg/mg protein értékre emelkedett, ami szignifikánsan nagyobb volt mint a kontroll érték (27 ± 5 pg/mg prot., $p < 0.01$). Ezelőtt és ezután a duodenumban mért értékek nem tértek el a kezeltlen állatokétól (35. ábra). A gyomornyálkahártya PDGF szintjenem változott ciszteamin intragasztrikus alkalmazása után (6. táblázat).

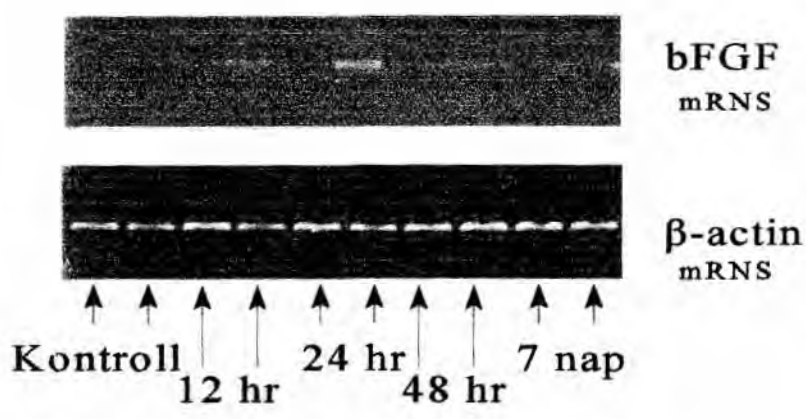


36. ábra *A duodenum nyálkahártya Western blot analízise anti-bFGF elsődleges ellenanyag használatával a duodenális ulcerogén ciszteamin (3x250 mg/kg, i.g.) adása után*

A Western blot kísérletek az előzőekhez hasonló változásokat mutattak. Anti-bFGF ellenanyagot használva a legerősebb 18 kDa-os sávokat 24 és 48 órával a ciszteamin beadása után észleltük, 12 órakor ezeknél halványabb sáv volt látható. A kontroll állatokban és a 7 napos csoportban bFGF-et nem tudtunk kimutatni a duodenum nyálkahártyából ezzel a módszerrel (36. ábra).



37. ábra *A duodenum nyálkahártya Western blot analízise anti-PDGF elsődleges ellenanyag használatával a duodenális ulcerogén ciszteamin (3x250 mg/kg, i.g.) adása után*



38. ábra *A duodenum nyálkahártya RNS tartalmának RT-PCR analízise bFGF és β-aktin primerek használatával a duodenális ulcerogén ciszteamin (3x250 mg/kg, i.g.) adása után*

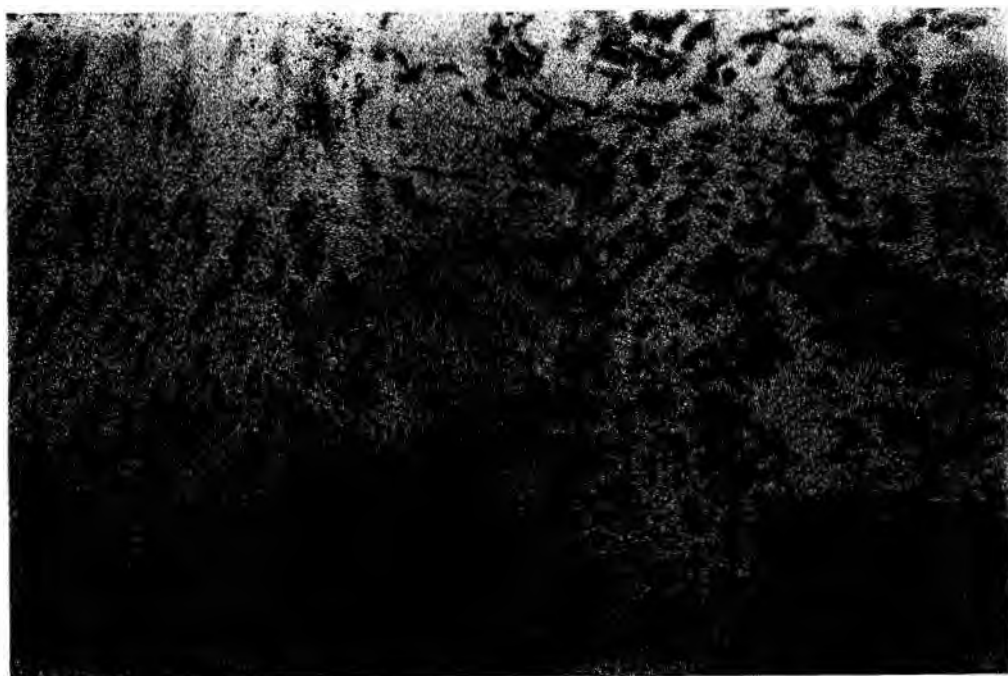
A PDGF 30 kDa-os sávját a ciszteamin adása után 24 és 48 óra múlva észleltük (37. ábra).

Annak a meghatározásához, hogy a megnövekedett bFGF szintjét a már szintetizált és intra- illetve extracelluláris raktárakban tárolt mennyiség szövetkárosodás következtében történő felszabadulása, vagy pedig *de novo* fehérje szintézis eredményezi, RT-PCR-ral vizsgáltuk a bFGF mRNS jelenlétét a duodenális mukózában. A legerősebb bFGF mRNS expresszió 12 és 24 órával a ciszteamin adása után volt látható (38. ábra). Az optikai denzitometriával meghatározott, β -actinra sztandardizált és kontrollhoz viszonyított relatív mRNS mennyiségek 128%, 163%, 123% és 143% voltak 12, 24, 48 órával és 7 nappal a nyombélfekélyek kiváltása után (kezeletlen patkányok, 100%).

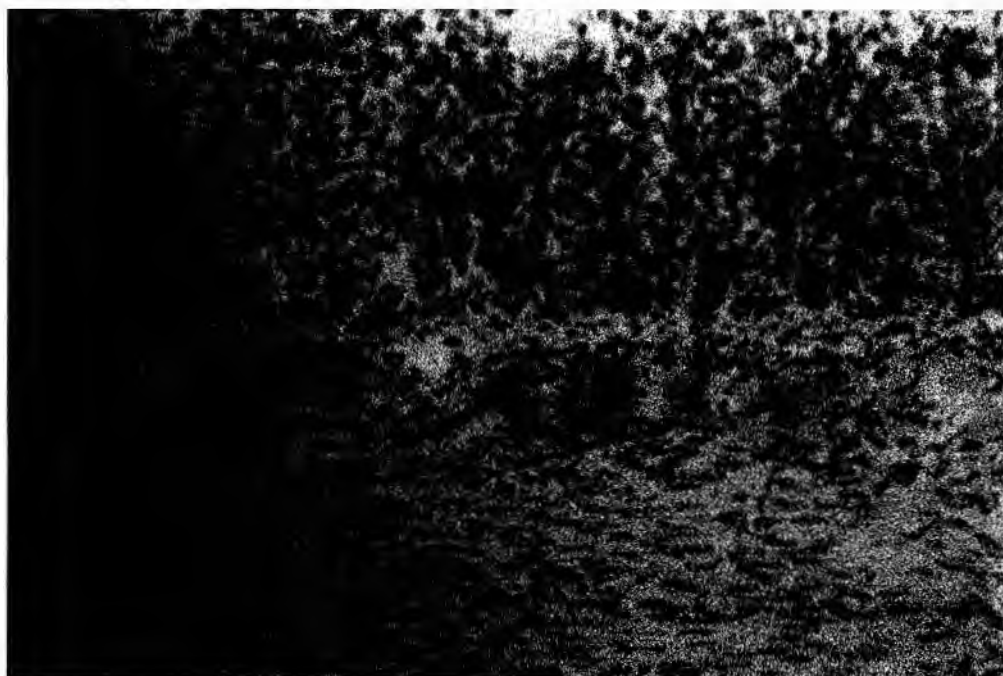
Az *in situ* hibridizációs kísérletek nem mutattak bFGF mRNS expressziót a kontroll (kezeletlen) állatokban (39. ábra) és 6 órával a ciszteamin adását követően. Néhány sejt expresszálta a bFGF mRNS-t a szubmukózában és a körkörös izomrétegben 12 órával a



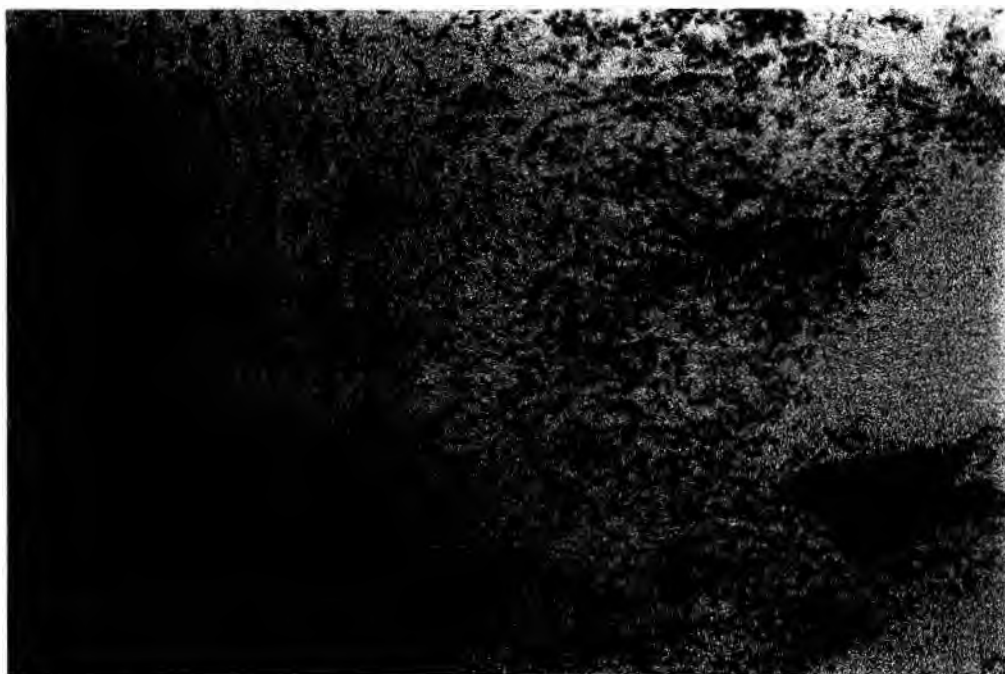
39. ábra Patkány nyombél *in situ* hibridizációja bFGF antisense probe-bal kontroll állatokban. Specifikus kötődés nem látszik (HE, 200x).



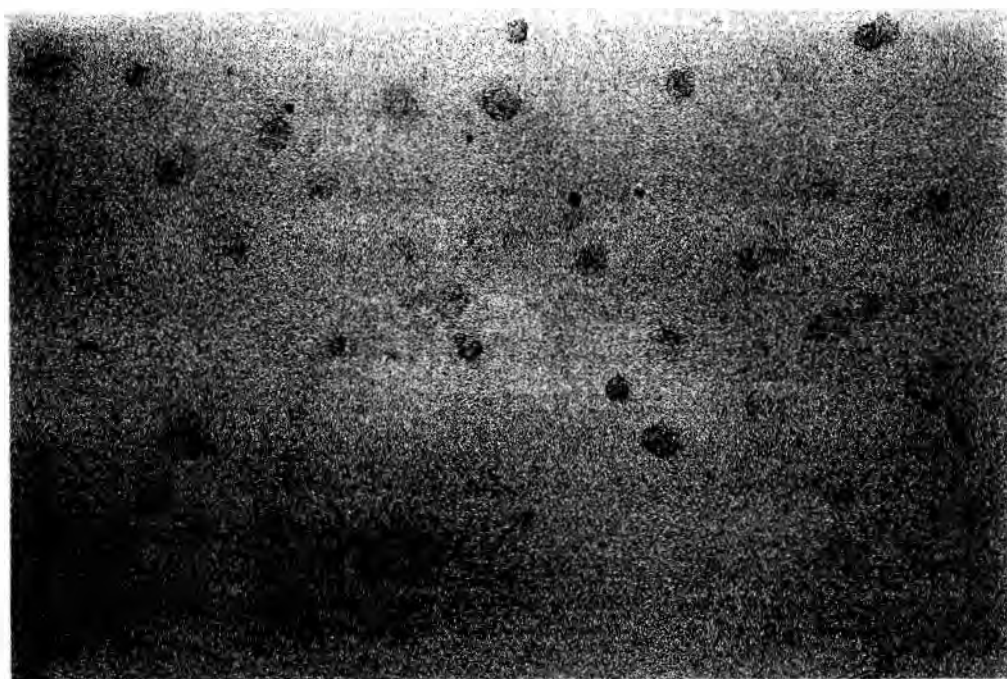
40. ábra *Patkány nyombél in situ hibridizációja bFGF antisense probe-bal 24 órával a ciszteamin adását követően. Jobb oldalon látható a károsodott nyálkahártya alatti szubmukózában néhány bFGF mRNS-t expresszáló sejttel, míg bal oldalon a körkörös simaizomréteg sejtjei vannak jelentősebb expresszióval (HE, 200x).*



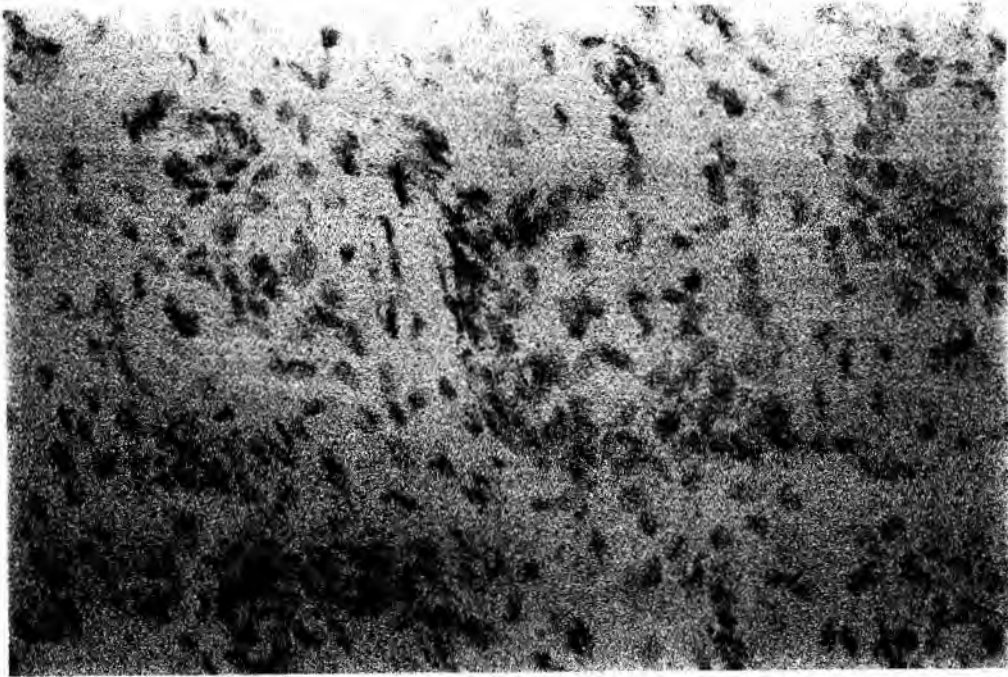
41. ábra *Patkány nyombél in situ hibridizációja bFGF antisense probe-bal 48 órával a ciszteamin adását követően. Az ábra felső részén látható a károsodott nyálkahártya alatti szubmukóza, alsó részén pedig a belső körkörös simaizomréteg sejtjei, melyek közül néhány bFGF mRNS-t expresszál (HE, 100x).*



42. ábra *Patkány nyombél in situ hibridizációja hFGL sense probe-bal (a specifitás kontrolljaként) 24 órával a ciszteamin adását követően. Balról jobbra láthatók a duodenum rétegei, a külső hosszanti, és a belső körkörös simazomréteg, valamint a szubmukóza és a károsodott mukóza. Az ezüstszemcsék hiánya jelzi, hogy nincs aspecifikus kötődés (HE, 100x).*



43. ábra *PDGF-t expresszáló sejtvonal in situ hibridizációja PDGF antisense probe-bal. Specifikus citoplazmatikus expresszió látható (100x).*

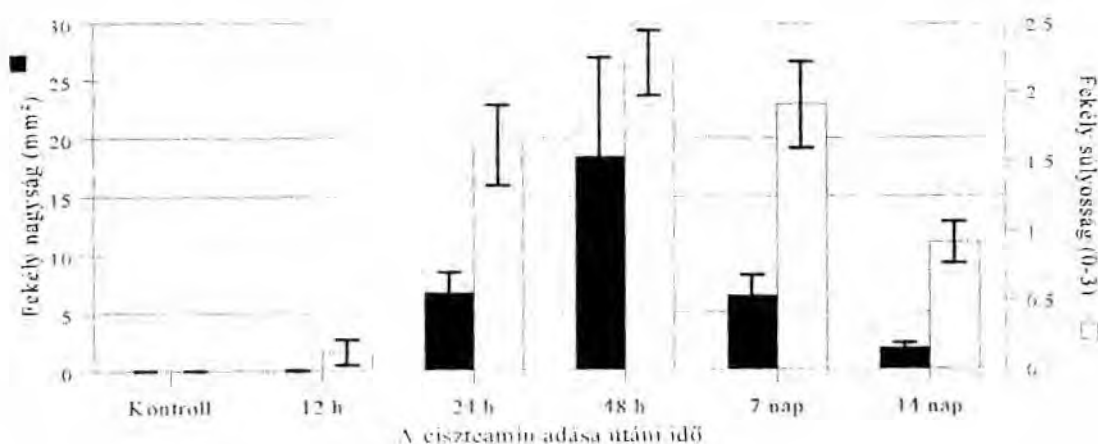


44. ábra *Patkány nyombél in situ hibridizációja PDGF antisense probe-bal 14 nappal a ciszteamin kezelés után. A sarjszövet egy részlete látható, egyes perivaszkuláris sejtek expresszálják a PDGF mRNS-t (HE, 400x).*

ciszteamin adása után és a jel 24 óránál volt a legerősebb a fekélyfészeknek megfelelően (40. ábra). Ebben az időpontban a lamina propria és a hosszanti izomréteg sejtei is expresszáltak bFGF mRNS-t, de a körkörös simaizomréteg sejtei mutatták a legerősebb szignált, ami a szubmukóza perivaszkuláris területein is látható volt. Ez a mintázat volt észlelhető 48 órával a ciszteamin beadása után, de csökkenő intenzitással (41. ábra). Nem specifikus kötődés, amint azt a sense bFGF probe használatával teszteltük, nem volt észlelhető (42. ábra).

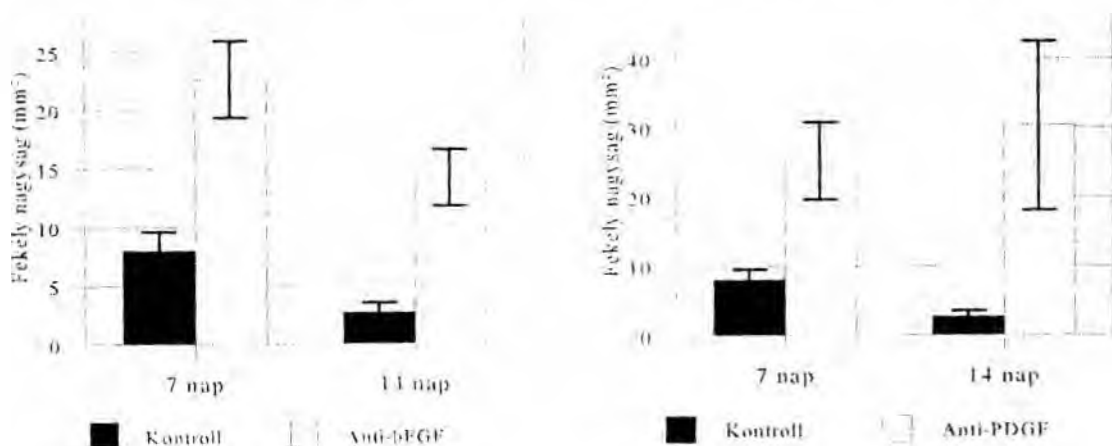
PDGF-B mRNS expressziót nem észleltünk az ciszteamin adása utáni korai fázisban (6-48 óra), de a probe-unk pozitív volt pDSVE/c-sis génnel transzfektált kínai hörcsög ovárium sejtekkel (American Type Culture Collection, Rockville, MD), azaz ezek a sejtek a PDGF mRNS specifikus citoplazmikus expresszióját mutatták (43. ábra). A fekélygyógyulás fázisában, 14 nappal a ciszteamin adása után a sarjszöveten belül a kis ereket körülvevő sejtekben gyenge jel volt észlelhető (44. ábra).

6.6.2. Ulkusz kifejlődés és gyógyulás



45. ábra *A duodenális fekély nagyságának (mm², ■) és súlyosságának (0-3 szemikvantitatív pontrendszer, □) változása a duodenális ulcerogén ciszteamin (3x250 mg/kg, i.g.) adását követően*

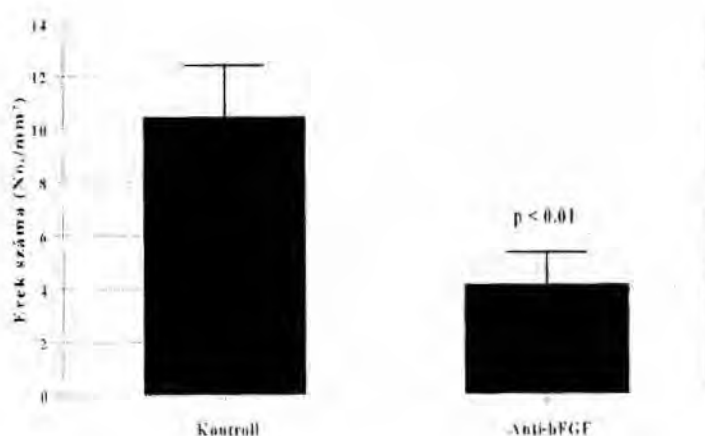
Makroszkóposan detektálható nyombélfekélyeket észleltünk az állatokban már 12 órával a ciszteamin első dózisa után. A proximális duodenumban az átlagos fekélynagyság 6.8 ± 1.7 mm² volt 24 órákor, és 18.4 ± 8.6 mm² 48 órákor az indukció után, amikor maximális értékű volt. A fekélyek spontán gyógyulást mutattak és méretük időfüggő módon



46. ábra *Ciszteammal létrehozott duodenális fekély spontán gyógyulása anti-bFGF és anti-PDGF neutralizáló ellenanyag napi adását követően patkányban. A fekélyek nagyságát a ciszteamin adását követően 7 és 14 nappal végzett autopszia során a két legnagyobb átmérő mérésével számoltuk ki a kontroll (■) és neutralizáló ellenanyaggal kezelt (□) állatokban.*

csökkent a nagysága 7 és 14 nappal a fekély kiváltását követően, amikor 6.7 ± 1.7 és $1.9 \pm 0.4 \text{ mm}^2$ volt a fekély nagyság (45. ábra). A szemikvantitatív pontrendszerrel meghatározott fekély súlyosság hasonló változásokat mutatott (1.6 ± 0.3 , 2.2 ± 0.2 , 1.9 ± 0.3 és 0.9 ± 0.2 volt a súlyosság 24, 48 órával, 7 és 14 nappal a ciszteamin adását követően) (45. ábra). A gyomorban nem észleltünk léziókat a ciszteamin adása után.

Amikor az állatokat naponta anti-bFGF vagy anti-PDGF neutralizáló ellenanyagokkal kezeltük a fekélyek kiváltását követően, a fekélygyógyulás szignifikánsan lassabb volt. Anti-bFGF ellenanyag napi adása a fekélynagyságot a kontroll $8.0 \pm 1.6 \text{ mm}^2$ -ről $22.6 \pm 3.3 \text{ mm}^2$ -re ($p < 0.01$) a 7. napon, és $2.7 \pm 0.9 \text{ mm}^2$ -ről $14.2 \pm 2.4 \text{ mm}^2$ -re ($p < 0.01$) növelte. Hasonlóan anti-PDGF neutralizáló ellenanyag napi adása a fekélynagyságot $25.2 \pm 5.6 \text{ mm}^2$ -re ($p < 0.01$) és $30.2 \pm 12.2 \text{ mm}^2$ -re ($p < 0.05$) növelte 7 és 14 nappal a fekély kiváltását követően (46. ábra).



47. ábra VIII-as faktor immuno-hisztokémiával meghatározott kapillárisok száma ciszteamin-fekély 7 napos sarjszövetében kontroll és anti-bFGF ellenanyaggal kezelt állatokban

Anti-bFGF ellenanyaggal történt kezelés után 60%-kal, szignifikánsan alacsonyabb volt az angiogenezis a fekély alapon 7 nappal a fekély indukcióját követően. A kiserek száma a fekély területén ($\text{N}^{\circ}/\text{mm}^2$) 10.3 ± 1.9 volt a kontroll álatokban és 4.1 ± 1.1 az anti-bFGF ellenanyaggal kezelt csoportban ($p < 0.01$) (47. ábra)

7. Diszkusszió

7.1. Szabadgyökreakciók elemzése akut nyálkahártya károsodás és védelem során

7.1.1. *Szabadgyökreakciók jellemzése akut gyomornyálkahártya károsodásban*

Kísérleteink során az egy órán belüli változásokat elemeztük a kémiaiag létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kifejlődése alatt. Korábbi tanulmányok többsége az ágensek beadását követő egy órán belüli változásokat nem regisztrálta. Az 1 órás időpont azonban nem tekinthető optimálisnak a korai változások, mint például a szabadgyökreakciók értékeléséhez.

A gyomornyálkahártya károsodás makroszkóposan detektálható az első 5 percben sósav és alkohol adását követően. A sósav adását követő első percben a CAT aktivitás alacsonyabb, a SOD aktivitás magasabb volt, mint a kontroll érték, ezt követően az előbbi emelkedést, az utóbbi csökkenést mutatott. Alkohollal létrehozott nyálkahártya károsodás esetén viszont a CAT mutatott átmeneti emelkedést. Nem volt észlelhető változás a lipidperoxidáció egyik végtermékének tekinthető MDA szintben a sósavas modell esetén. Ez összhangban van más tanulmányokkal, ahol szintén nem mértek lényeges lipidperoxidációt sósav adását követően (43). Az alkoholos modellben 60 perccel az alkohol adását követően szignifikánsan magasabb volt az MDA szint a kontrollhoz képest. Ehhez hasonlóan szintén csak az alkoholos modellben volt egyenletes, a nyálkahártya károsodások súlyosbodásával párhuzamos növekedés a GPx és a SOD aktivitásban.

Ezen eredmények alapján a szabadgyök paraméterekben észlelt változások inkább a nyálkahártya károsodás következményének mintsem okának tekinthetők, mivel a szabadgyökös folyamatokat jelző paraméterek többségében nagyobb mértékű eltéréseket a makroszkóposan megjelenő károsodásokat követően észleltünk. Úgy tűnik, az antioxidáns enzimrendszer viselkedése a két modellben jelentősen különbözik egymástól, tehát ágens

függő. Alkohol adását követően megjelenő magas SOD és GPx aktivitás illetve MDA szint emelkedés nagyobb mértékű szabadgyök képződést jelezhetnek. Ebben súlyosbító faktorként szerepet játszhatnak az etanolból képződő etoxil gyökök is.

7.1.2. Szabadgyökreakciók változása a gasztroprotekciónak kifejlődése során

A β -karotin és a PGI_2 által kiváltott gasztroprotekciónak különbözik mind a makroszkópos léziók időbeli megjelenését mind a mért szabadgyök paramétereket illetően. PGI_2 adását követően a szer a korai nyálkahártyakárosodás (1-15 perc) kivédésében is hatásos volt, amikor a β -karotin hatása még nem volt észlelhető. A korai vaszkuláris károsodás és megnövekedett érpermeabilitás szorosan összefügg a makroszkópos léziók megjelenésével az etanol adását követő 1-6 percben (59). A PGI_2 védő hatásában minden bizonnyal szerepet játszik az, hogy képes kivédeni illetve csökkenteni a korai fázisban észlelhető érkárosodást. A β -karotin ezzel szemben viszont csak egy későbbi fázisban, az alkohol adását követő 15-60 percben volt védő hatású. Az is megfigyelhető volt, hogy a 30. és 60. percben a 15 perces értékhez képest is csökkent a léziók száma és súlyossága, ami az esetleges gyors epitél restitúcióval magyarázható (20).

Amennyiben feltételezzük, hogy a szabadgyökök megjelenése és a szövetrel történő kölcsönhatása a nyálkahártya károsodás okozója, a szabadgyökreakciókat jelző paraméterekben még a makroszkópos károsodások megjelenése előtt észlelhető lenne változás. Ezzel szemben eredményeink alapján a nyálkahártya léziók már az 5. percben elérik a 60 perces értékük 50%-át, viszont a SOD, GPx és MDA értékek nagyobb fokú változást csak a későbbi, azaz 30-60 perces periódusban mutattak. A β -karotin és PGI_2 adásával létrehozott nyálkahártya védelem esetén a késői fázisban észlelt SOD és GPx aktivitás és MDA szint emelkedés elmaradt. PGI_2 adását követően, amikor a nyálkahártya károsodások már megjelenésüktől kezdődően szignifikánsan kisebbek voltak, a GPx aktivitás is ennek

megfelelően mindvégig alacsonyabb értékű volt. A β -karotinnal kezelt csoportokban viszont az aktivitás csak akkor volt a kontroll (csak etanollal kezelt) csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb, amikor a nyálkahártya léziók is enyhébbek voltak, vagyis a késői, 30-60 perces időszakban.

A β -karotin védő hatásának egyik magyarázata lehet a vegyület gyökfogó hatása, mint ahogy ezt másfajta szövetkárosodások esetén leírták (44,45). Továbbá szabadgyök reakciók részvétele igazolódott az etanol okozta gyomornyálkahártya károsodásban (42,167) és ezeket a reakciókat β -karotin kedvezően befolyásolta (137). Más laboratóriumokban végzett kísérletek is alátámasztják, hogy a karotinoidok gasztroprotektív hatása a vegyületcsoport jelentős antioxidáns tulajdonságára vezethető vissza (168).

Összefoglalva az eddigieket, valószínűsíthető, hogy a szabadgyökreakciók ugyan szerepet játszanak a gyomornyálkahártya károsodás kifejlődésében, de ezek nem elsődlegesen meghatározó jellegűek. A PGI_2 -vel létrehozott gasztroprotektióban a szöveti antioxidáns rendszer aktivitása kisebb a kontroll csoporthoz képest, ami az eleve kisebb mértékű szövetkárosodás következménye lehet. A β -karotin adását követően a késői fázisban észlelt SOD, GPx és MDA emelkedés elmaradása egybe esik a makroszkópos védelem megjelenésével. Ez magyarázható azzal, hogy a nyálkahártya károsodás súlyosbodásával párhuzamosan megjelenő szabadgyökök hatástalanításában nem az endogén antioxidáns rendszer, hanem az exogén β -karotin vesz részt.

7.2. A citoprotekció és a vagális innerváció kapcsolata

Mivel a PGI_2 farmakológiai felezési ideje nagyon rövid, a szer valószínűleg főként lokálisan hat. A β -karotin hatása hasonlóan helyi hatás, ugyanis a patkány gasztrointesztinális rendszeréből rosszul szívódik fel (83). Az atropin és a cimetidin lokálisan és szisztémásan egyaránt hatásos. Eredményeink jelzik, hogy ezen lokális illetve szisztémás hatások ellenére

a bolygó ideg épsége alapvetően szükséges a PGI_2 -vel, β -karotinnal, atropinnal vagy cimetidinnel előidézett gyomornyálkahártya védelem kifejlődéséhez. Kimutattuk, hogy akut sebészi vagotómia után az atropin, cimetidin, PGI_2 és β -karotin citoprotektív hatása eltűnik. Vagotómiát követően a savszekréció csökkenésének ellenére a gyomornyálkahártya érzékenyebb a károsító ágensekkel (mint például alkohol) szemben. Ez jelzi, hogy vagális beidegzés nemcsak a savszekréció, hanem fontos defenzív tényezők fenntartásában is szerepet játszik.

A *n. vagus* fontosságát mutatják korábbi vizsgálatok a PGI_2 -vel létrehozott (169,170) és "adaptív" gasztroprotekción (171,172). Pozitív korrelációt találtak a vagális innerváció és a nyálkahártya PG-jainak szintézise között is (170).

7.3. A β -karotin védő hatásában szerepet játszó mukózális és humorális faktorok

7.3.1. *A mellékvese szerepe*

Eredményeink mutatják, hogy a mellékvese a *n. vagus* intaktsága mellett szintén szükséges a β -karotin által előidézett gasztroprotekción. Valószínűsíthető, hogy inkább a mellékvese kéreg, mint a velőállomány felelős a gyomor védelem szabályozásáért, ugyanis a mellékvese a gasztrointesztinális léziókra kettős hatást fejt ki. Egyrészt katekolaminok felszabadulása a velőállományból fokozza a nyálkahártya léziók súlyosságát, és sebészi medullektómia az etanol okozta nyálkahártya károsodás súlyosságát mintegy $\frac{1}{3}$ -ával képes csökkenteni (139). Másrészt glukokortikoidok adása adrenalektómiát követően a $\text{PGF}_{2\beta}$ és SH-analógok védő hatását helyreállította (139). Ebben valószínűleg szerepet játszik a hormon membrán stabilizáló hatása, és ezáltal a károsodást súlyosbító lizoszomális hidrolázok felszabadulásának gátlása (173). Jelen eredményeink a fenti vizsgálatokkal jó összhangban vannak, mivel a glucocorticoid szupplementáció önmagában elégséges volt a β -karotin védő hatásának helyreállításához.

7.3.2. *Endogén prosztaglandinok*

A gyomornyálkahártya PGE_2 és $\text{PGF}_{1\alpha}$ szintje vagotómizált állatokban jelentősen alacsonyabb volt 1 órával az alkohol adását követően és β -karotin adása nem kompenzálta ezt a változást. Korábbi vizsgálatok igazolták továbbá a β -karotin védő hatását indometacin által okozott gyomornyálkahártya károsodásban (174). Ezen eredmények valószínűsítik, hogy a β -karotinnal létrehozott nyálkahártya védelem nem a PG rendszeren keresztül érvényesül.

7.3.3. *Endogén szulfhidridek*

A nonprotein SH-csoportok szintén fontosak a gyomornyálkahártya épségének fenntartásában (37). SH-csoporttal rendelkező vegyületek képesek csökkenteni a gyomor eróziók keletkezését, míg az SH-blokkoló N-etilmaleimid gátolta a védőhatás kifejlődését (37). Az adaptív citoprotekciót szintén részben az endogén nonprotein SH-ek mediálhatják (175). Mi azt találtuk, hogy a β -karotinnal kiváltott gasztroprotekciónál során az endogén glutation szint alacsonyabb volt a korai periódusban (15-30 perc), de a védelem kifejlődését követően (60. perc) dóziszfüggően magasabb volt, mint a kontroll érték. Továbbá az SH-blokkoló NEM adása csökkentette, de nem függesztette fel a β -karotin protektív hatását. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a β -karotin hatásában az SH-csoportok valószínűleg szerepet játszanak, de emellett természetesen más mechanizmusokkal is számolni kell.

7.3.4. *Vaszkuláris károsodás*

A vaszkuláris permeabilitás változását jelzi az Evans kék felszaporodása a gyomornyálkahártyában és a gyomorbennékben. Irodalmi adatokhoz hasonlóan (59) alkohol adását követően a festék koncentrációja mind a gyomorbennékben mind a nyálkahártyában növekedett. Ezt a növekedést β -karotin előkezelés nem befolyásolta. Az eredmény összhangban van azzal a megfigyeléssel, miszerint a korai periódusban β -karotin adásával nem

volt kivédhető illetve csökkenthető a makroszkópos nyálkahártya károsodások megjelenése, a β -karotin védő hatását csak a késői periódusban (15-60 perc) fejtette ki, amikor az érkárosodás további fokozódása már nem számottevő.

7.4. Növekedési faktorok akut gasztroprotektív hatásának vizsgálata

A növekedési faktorok nyálkahártya károsodásban illetve védelemben betöltött szerepét az utóbbi években kezdett vizsgálatok igyekeznek tisztázni. A növekedési faktorok legismertebb és legtöbbet vizsgált tagja az EGF. Savszekréciót gátló hatásán kívül leírták jelentős gasztroprotektív hatását is (15). Egyéb növekedési faktorokra vonatkozó adatok viszont meglehetősen ritkák az irodalomban.

Az általunk vizsgált növekedési faktorok közül a bFGF előkezelés nem védett az akut nyálkahártya károsodás ellen. A KGF, PDGF és VEGF pedig minimális védő hatással rendelkezett az alkohollal létrehozott gyomornyálkahártya károsodások kialakulása ellen. A PDGF-t más szerzők is védő hatásúnak találtak indomethacinnal létrehozott gyomornyálkahártya károsodásban (176). A csoport legújabban definiált tagját a VEGF-t korábban vaszkuláris permeabilitás faktorként (VPF) ismerték (177). Vaszkuláris permeabilitást fokozó hatása szerepet játszhat a minimális védő hatás kialakulásában a hisztodilúciós teória alapján (178). Hatása révén az érpályát elhagyó folyadék mintegy felhígítja az intercelluláris teret (perivaszkuláris dilúció), ezáltal az ott lévő nekrotizáló ágens koncentrációja csökken, ami végső soron kisebb károsító hatást eredményez.

Összefoglalva megállapítható, hogy a krónikus fekélymodellekben rendkívül hatékonynak bizonyult növekedési faktorok akut nyálkahártya védő hatása elhanyagolható. Ezalól az általunk nem vizsgált EGF a kivétel. A különbség abból adódhat, hogy a fenti növekedési faktorok közül egyedül az EGF fő célsejtje ez epitel sejt, ennek fokozza leginkább migrációját és osztódását (105). Ezzel szemben a bFGF és a PDGF inkább a mesenchymális

eredetű sejtekre hat, míg a VEGF egyedül az endotél sejtek osztódását fokozza (106,177,179). A felszínes nyálkahártya károsodások gyors helyreállításakor az elhalt felszíni epitel sejtek helyére a mirigy mélyebb részein elhelyezkedő, épen maradt sejtek migrációja döntő folyamat (89). Ez magyarázhatja az epitel sejtekre kevésbé vagy egyáltalán nem hatékony növekedési faktorok akut védő hatásának hiányát illetve minimális mértékét.

7.5. Exogén bFGF monoterápia és lanzoprazollal kombinált kezelés hatása kísérletes nyombélfekély gyógyulására

Rekombináns bFGF orális adagolása önmagában vagy kombinációban egy új proton pumpa gátlóval javította a ciszteaminnal létrehozott krónikus nyombélfekélyek gyógyulását patkányban. A orálisan adott lanzoprazol megállapított ED_{50} értékei 3.6 mg/kg volt a bazális, 1.6 mg/kg a hisztaminnal stimulált gyomorsav szekrécióra és 1.1 mg/kg volt a ciszteaminnal létrehozott nyombélfekély gyógyulására, patkányban (151). Mi ezt a proton pumpa gátlót megközelítőleg 10-szer nagyobb dózisban (10 mg/kg, naponta kétszer) adtuk, mint a fekélygyógyulásra megállapított ED_{50} érték. Három hetes kezelést követően 10%-os gyógyulási arányt, vagyis a nyombél szövettani szerkezetének teljes helyreállítását eredményezte. A fekélynagyság a kontrollhoz viszonyított mintegy 70%-os csökkenését találtuk lanzoprazol esetén. A bFGF-CS23 (50 ng/100 g, naponta kétszer) a krónikus nyombélfekélyek 23%-ánál komplett gyógyulást észleltünk, de az átlagos fekélynagyság a lanzoprazollal kezelt csoporthoz volt hasonló. Kis dózisú bFGF is csökkentette valamelyest a fekélynagyságot, ez azonban nem volt szignifikáns. Lanzoprazol és bármelyik dózisú bFGF kombinációja a monoterápiához képest hatékonyabbnak tűnt.

A bFGF ezen kedvező hatását feltehetőleg az angiogenezis és a sarjszövet képződés közvetlen serkentése révén fejtí ki. Számos tanulmány igazolta, hogy az érújdonképződés fontos szerepet játszik külső sebek gyógyulásában (98-100). A folyamat gátlása esetén a

sebggyógyulás elhúzódik (101,102). Krónikus gasztrointesztinális fekélyek sok közös vonást mutatnak a krónikus sebekkel, például mindegyiknél hiányzik a felszíni hám, mindegyik tartalmaz gyulladásos sejteket, külső hatásoknak kitett kollagént, elhalt szövettörmeléket és sarjszövetet. A sarjszövet főként kapilláris erekből, monocitákból és fibroblasztokból áll. A fekély fészek rossz vaszkularizáltsága lassíthatja a gyógyulást és csökkentheti annak minőségét (103). A fentiek miatt az érellátottság és érújdonképződés fokozása növekedési faktorokkal, mint például bFGF, jobb sarjszövet képződést és gyorsabb hámregenerációt okozhat (103,180). Szemikvantitatív hisztológiai analízisünk valóban jelezte, hogy a bFGF 3 hisztológiai paraméterben javította a gyógyulás minőségét: nevezetesen csökkentette a nekrosis mértékét, növelte a lapos és glanduláris hámregenerációt. A teljes hám- és a simaizom regenerációt legnagyobb arányban bFGF és lanzoprazol együttes adása után észleltük.

A bFGF endotél, fibroblaszt és epitél sejtekre kifejtett kemotaktikus hatása mellett a kollagén lerakódást gátolja (181). Gasztrointesztinális fekélyekben a szubmukózális hegesezés és kiterjedt kollagén depozíció miatti rossz gyógyulás a lokális fekély recidívák kialakulásában meghatározó szerepet játszik (182,183). Előző tanulmányok igazolták továbbá, hogy különböző terápiás megközelítések a gyógyulás hisztológiai folyamatát eltérő módon befolyásolják (182,184,185).

A bFGF kombinációja antiszekretoros szerekekkel, mint például cimetidín vagy lanzoprazol, növelheti a növekedési faktor biológiai elérhetőségét a sav és pepszin okozta degradáció csökkentése révén (16). Továbbá korábban igazolták, hogy a proton pumpa gátló omeprazol a sejtmigrációt a gyógyulás korai fázisában fokozta, míg bFGF a gyógyulást serkentő hatását egy 7-10 napos késleltetés után fejtette ki és a mirigyes szerkezet helyreállítását serkentette kísérletes gyomorfekély esetén (180). Fentiekből adódóan ezen két különböző hatásmechanizmusú szer kombinációja a gyógyulási folyamat mind korai és késői

fázisának serkentésével előnyösen befolyásolhatja a nyálkahártya épségének helyreállítását.

7.6. Endogén bFGF és PDGF szerepe a kísérletes nyombélfekély patogenezisében

A duodenumra ulcerogén ciszteamin adása a nyombél nyálkahártya bFGF és PDGF szintjét emelte a fekélyképződés korai stádiumában (24-48 óra), amit ELISA és Western blot vizsgálataink mutatnak. A nyombél mukóza bFGF és PDGF koncentrációja korrelációt mutatott a fekélyek súlyosságával, és a fekély gyógyulásával normál szintjükre tértek vissza. A megnövekedett bFGF szint a korai fázisban a szövetkárosodásra létrejövő válaszként *de novo* fehérje szintézis következménye lehet, amint azt az RT-PCR és *in situ* hibridizációs vizsgálataink mutatták. Fontos kiemelni, hogy a kísérletes nyombélfekély természetes lefolyása során a gyomornyálkahártya bFGF és PDGF koncentrációja nem változott, ami a ezen növekedési faktorok specifikus és lokális patogenetikus szerepére utal a nyombélfekély lezajlásában.

A bFGF és PDGF lehetséges patofiziológiai szerepét a morfológiai vizsgálataink is alátámasztják, ugyanis a duodenális fekélyek spontán gyógyulását neutralizáló anti-bFGF és anti-PDGF ellenanyagok napi adása jelentősen késleltette. Ez összhangban van azokkal a korábbi megfigyelésekkel, amelyek a bFGF szerepére utalnak a szukralfát hatásmechanizmusában (16,186). Ez a lokálisan ható ulkusz ellenes gyógyszer szerkezetileg hasonlít a heparinhoz, köti a bFGF-t *in vivo* és *in vitro*, és ennek révén patkányok kísérletes nyombélfekélyének szukralfáttal történő kezelésekor a bFGF nagyobb koncentrációját biztosítja a fekély környezetében (16).

Előző kísérletekben a bFGF különböző molekuláris formáit is vizsgálták más érzékenységu ellenanyagok segítségével. Azok az eredmények az alacsony molekula tömegu (18 kDa) citoplazmikus bFGF enyhe csökkenését mutatták, amit a magasabb molekula tömegu (22-24 kDa) nukláris forma emelkedése kísért 12 és 24 órával a ciszteamin adása

után (187).

Jelen vizsgálataink mutatják, hogy a 30 kDa-os PDGF sáv halványabb volt, mint a bFGF 18 kDa-os sávja, ami az ELISA eredmények figyelembevételével magyarázható, ugyanis a PDGF koncentrációja mintegy 100-szor kisebb volt, mint a bFGF-é. A duodenális mukóza immunhisztokémiai vizsgálata ciszteamin adása után csökkent citoplazmikus bFGF immunfestődést mutatott különösen a villusok csúcsain a szubmukóza változatlan festődése mellett (188). Nakamura és munkatársai bFGF és PDGF kötődési helyek növekedését találták regenerálódó epitel, endotel sejteken, fibroblasztokon, miofibroblasztokon és Schwann sejteken 3 illetve 7 nappal a gyomorfekély ecetsavval történt indukciója után (189). A bFGF kötődési helyek különösen megszorodtak az endotel sejteken ecetsavas gyomorfekély modellben bFGF-CS23-mal történt kezelést követően (190).

A megnövekedett bFGF szint részben *de novo* fehérjeszintézis következménye volt, mivel mind a RT-PCR mind pedig az *in situ* hibridizációs kísérletek az mRNS nagyobb expresszióját mutatták 12-48 órával a ciszteamin adását követően. Ezek az időpontok egybeesnek a bFGF protein szint emelkedésével. Ezzel szemben a PDGF emelkedése a nyombélfekély kifejlődésének korai szakaszában a növekedési faktor különböző szöveti raktárakból történő kijutásának következménye lehet, ugyanis a duodenumban nem tudunk PDGF mRNS expressziót igazolni. Ez a negatív eredmény valószínűleg nem technikai hiba következménye, hiszen ugyanaz a PDGF probe specifikus jelet adott PDGF-et expresszáló sejtek esetén, valamint alacsony szintű expressziót észleltünk a gyógyuló fekély sarjszövetében az újdónképződő kiserek környezetében.

Krónikus gasztrointesztinális fekélyek sok közös vonást mutatnak a külső sebekkel. TGF- β , bFGF és PDGF lokális alkalmazása gyorsította bőrön ejtett seb gyógyulását állatkísérletekben (191,192) és betegek krónikus felfekvéses fekélyeiben (193). Kevesebb információ van az endogén növekedési faktorok sebgyógyulásban betöltött szerepéről.

Egyik tanulmányban a PDGF koncentrációt emelkedettnek találták a gyógyulás korai, vagyis 1-2 napos szakaszában bemetszéses bőrseb esetén, ez később fokozatosan csökkent, és nem volt kumulatív 9 nap után (194). Egy másik tanulmány a PDGF-AA hasonló up-regulációját igazolta fibroblasztokban és kapilláris endotél sejtekben aktívan gyógyuló bőrsebek esetén, míg krónikus nem gyógyuló nyomásos fekélyekben a PDGF relatív hiányát találták (195).

Az agykéreg aspirációval létrehozott mechanikus sérülésében állatkísérletes modellben a bFGF immunoreaktivitás jelentős emelkedését találták a sérülést körülvevő területen, többnyire a makrofágokban és a mikrogliaiban néhány nappal a sérülést követően, valamint reaktiv asztrocitákban 1-2 héttel a károsodás után (196,197). Patkányban az arteria cerebra media lekötését követően a nekrozist körülvevő területen a FGF szint növekedett az első hét során (198). Anti-bFGF neutralizáló ellenanyagot tartalmazó szivacs szubkután beültetése csökkentette a sarjszövet képződést rágsálókban (102), igazolva a bFGF direkt szerepét a szövetkárosodás gyógyulásában.

Ezek a tanulmányok jelzik a bFGF és PDGF fontos szerepét a különböző szervek szövetkárosodásának gyógyulásában. Ezen növekedési faktorok fontos mediátorai és szabályozói lehetnek a szövetkárosodás gyógyulásának, és farmakológiai szerekként is használhatók mind külsőleg (pl. külső sebek) mind belsőleg (pl. gasztrointesztinális traktus). Továbbá az endogén bFGF szerepet játszhat lokálisan ható ulkusz ellenes szerek, mint például a szukralfát hatásmechanizmusában (16,186). A bFGF csökkent biológiai elérhetősége (bioavailability) másfelől magyarázhatja a fekélygyógyulás elhúzódását *Helicobacter pylori* jelenlétében (199-201) az EGF receptorok *H. pylori* expozíció utáni csökkenése mellett (202). Eredményeink ezen növekedési faktorok patofiziológiai és farmakológiai szerepe mellett jelzik, hogy az endogén bFGF és PDGF fontos szerepet játszik a nyombélfekély természetes lefolyásában és spontán gyógyulásában.

8. Az értekezésben leírt új eredmények összefoglalása

1) Az alkohollal és sósavval létrehozott akut gyomornyálkahártya károsodásban a természetes antioxidáns enzimrendszerek aktiválódása eltérő. Alkohol adását követően a nyálkahártya károsodás megjelenése után aktiválódik a SOD és a GPx, illetve a lipidperoxidációs végtermék MDA szintje megnő. Sósavas modell esetén viszont csak a CAT aktivitás növekedést tudtuk kimutatni. A szabadgyökös reakciók az említett két modellben tehát jelentősen különböznek.

2) A szabadgyökös folyamatok jelentős része a makroszkóposan megfigyelhető szövetkárosodás kifejlődését követték, ezért a nyálkahártya károsodásban másodlagos tényezőnek tekinthetők.

3) A prosztaciklin és a β -karotin gasztroprotektív hatása időben elkülöníthető. A PGI_2 már a korai nyálkahártya károsodást is hatásosan kivédi, azaz a nekrotizáló ágens adása utáni 1-15 percben kimutatható az effektus. A β -karotin csak a 15-60. percnél csökkenti a kontrollhoz képest a nyálkahártya léziók számát és súlyosságát.

4) A β -karotin nyálkahártya védő hatásában a vegyület gyökfogó tulajdonsága valószínűsíthetően szerepet játszik. Ezt támasztja alá a csak késői fázisban megjelenő védő hatás és az ezzel párhuzamosan alacsonyabb SOD és GPx aktivitás és csökkent lipidperoxidáció.

5) Az ép vagális beidegzés az atropin, a β -karotin a prosztaciklin és a cimetidin gasztroprotektív hatásának kifejlődéséhez alapvetően szükséges.

6) Mellékvese irtott állatokban a β -karotin hatása nem fejlődik ki, ezt glukokortikoid szupplementáció helyreállítja, ami a mellékvesekéreg humorális szabályozásának permisszív szerepét jelzi a nyálkahártya integrációjának fenntartásában és a károsodott mukóza helyreállításában.

7) A nyálkahártya SH-csoportjainak szerepe van a β -karotinnal létrehozott gyomor

védelemben, ugyanis az SH-blokkoló NEM a karotin védő hatását csökkenti.

8) A különböző növekedési faktorok (FGF és PDGF család egyes tagjai) hatását vizsgálva akut gyomornyálkahártya károsodás kifejlődésére megállapítottuk, hogy jelentős gasztroprotektív hatással nem rendelkeznek. A bFGF egyáltalán nem, a KGF, PDGF és VEGF kismértékű gasztroprotektív hatással rendelkezik alkohol adásával létrehozott akut gyomornyálkahártya károsodások esetében.

9) A bFGF önmagában is jelentős fekélygyógyulást elősegítő hatással rendelkezik. A polipeptid lanzoprazollal történő kombinációja szinergista módon javította patkányokban a ciszteaminnal létrehozott nyombélfekélyek gyógyulását. A kombinációs kezelés javította a fekélygyógyulás minőségét is. Megállapítottuk, hogy a bFGF és a lanzoprazol együttes adása potenciózó hatást fejt ki kísérletes duodenális fekély gyógyulásában.

10) A fekélyképződés korai szakaszában a bFGF és PDGF szöveti szintje specifikusan a nyombél nyálkahártyában, vagyis a fekélyképződés helyén megnő.

11) A bFGF duodenum nyálkahártyában mérhető szintjének növekedése a fekélyképződés korai fázisában részben *de novo* fehérje szintézis eredménye.

12) A PDGF szöveti szintjének emelkedését inkább a már korábban szintetizált, és szöveti raktárakból (mint például a fekély képződés helyén aggregálódott trombocitákból) történő felszabadulás következménye, mivel a faktor mRNS-ét a fekélyképződés helyén nem tudtuk kimutatni.

13) A bFGF és PDGF elleni neutralizáló ellenanyag napi adagolása gátolja a ciszteaminnal létrehozott nyombélfekélyek gyógyulását, ami jelzi, hogy az endogén bFGF és PDGF fontos szerepet játszik a nyombélfekély természetes lefolyásában és spontán gyógyulásában.

9. Humán vonatkozások

9.1. Citoprotekció, gasztroprotekció

A citoprotekció illetve a gasztroprotekció jelenségét állatkísérletes modellekben írták le elsődlegesen, a későbbiekben azonban számos humán vizsgálatot is végeztek. Acetilszalicilsav adását követően észlelt gasztrointesztinális vérvesztést PGE származékok adása jelentősen csökkentette emberben (203,204). Néhány kezdeti endoszkópos vizsgálat során nem tudták meggyőzően igazolni a PG adásával létrehozott védelem jelenlétét (204,205). Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy emberben a PG-ok protektív és antiszekréciós dózisa között nincs olyan nagy különbség, mint patkányban (206). A későbbiekben számos klinikai vizsgálat mutatta a PG analógok hatékonyságát NSAID adását követő gyomornyálkahártya károsodás kivédésében (207). Ezen vizsgálatok eredményeként került bevezetésre egy PGE₁ analóg, a misoprostol is a klinikai gyakorlatban. A gyógyszert elsősorban NSAID okozta fekélyek kezelésére és megelőzésére ajánlják.

9.2. Szabadgyökreakciók

Az állatkísérletes adatok mellett humán vizsgálatok is jezik, hogy az oxigén szabadgyökök közömbösítése elősegíti a peptikus fekély gyógyulását. Salim és munkatársai igazolták dohányzó fekélybetegeken, hogy allopurinol (ami a xantin-oxidáz gátlása révén csökkenti a szuperoxid szabadgyök képződését) valamint dimetil szulfoxid (hidroxil gyök fogó) adása javította a fekélygyógyulást (208). Refrakter nyombélfekélyben szenvedő betegeken végzett újabb tanulmány igazolta, hogy 4x500 mg dimetil szulfoxid vagy 4x50 mg allopurinol adása a H₂ blokkoló kezelés mellé a 4 hetes gyógyulási arányt 27%-ról 85% illetve 84%-ra emelte. A 8 hetes kontrollnál pedig a gyökfogókkal is kezelt csoportokban 100%-os volt, míg a csak cimetidinnel kezelt csoportban ez 60%-os volt a gyógyulás (209). Ezen adatok jelzik, hogy a szabadgyök reakciók a gasztroduodenális nyálkahártya károsodásban

szerepet játszanak, gátolják a léziók gyógyulását.

Újabb humán vizsgálatok igazolták, hogy krónikus nyálkahártya károsodásban is szerepet játszanak a szabadgyök mechanizmusok. Krónikus gasztritiszes betegekben *H. pylori* infekció esetén a szabadgyök képződés mértéke nagyobb, megnövekszik a lipidperoxidáció mértéke és csökken az endogén antioxidáns aszkorbinsav nyálkahártya szintje (210).

9.3. Retinoidok

Klinikákon történt korábbi megfigyelések igazolták a retinoidok akut gyomornyálkahártya-védő hatásai emberben. Ezekben a vizsgálatokban a gyomornyálkahártya károsodást 4x25 mg indometacin adagolásával hozták létre. A károsodás mértékére a gyomor mikrovérzés mérésével lehetett következtetni. 100,000 egység A-vitamin egyszeri intramuszkuláris adása a 24 órás vérvesztést jelentősen, gyakorlatilag a kontroll, indometacinnal nem kezelt értékre csökkentette (125,211).

Gyomorfekélyes betegeken végzett prospektív, randomizált és multiklinikai megfigyelések is jelezték az A-vitamin antiulcusos hatását. Ezekben a vizsgálatokban napi 3x50,000 IU A vitamin adását hasonlították más citoprotektív szerekéhez, mint például a De-Nol és a szukralfát. A 2 hetes endoszkópos kontroll időpontjában a legkisebb gyomor fekélyeket az A vitaminnal kezelt csoportok esetén találták, a kezelés 4. hetére ez a különbség eltűnt. Megállapítható volt az is, hogy az A vitaminnal kezelt csoportban volt a legkisebb a fájdalom index és az antacid szedés a kezelés időtartama alatt (82,127,212). Ezzel szemben nyombélfekélyes betegek A vitaminnal történt kezelése nem volt effektív (213).

Epidemiológiai és kemoprevenciós vizsgálatok fordított összefüggést találtak a retinoid bevitel és rosszindulatú betegségek kialakulásának kockázata között (214-217).

Klinikákon ezért vizsgálni kezdtük a karotinoidok szérum szintjét különböző

gasztrointesztinális malignus és premalignus megbetegedésekben is. Az A vitamin, a β -karotin és a zeaxantin szérum szintjét szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk gasztrointesztinális daganatok esetén (218,219), valamint súlyos diszpláziát mutató adenomatosus vastagbél polipok jelenléte esetén (220). Ez különösen érdekes, ha figyelembe vesszük, hogy a vizsgált betegcsoportban felszívódási zavar nem volt kimutatható. A talált eltérések közvetve utalhatnak a karotinoidok gasztrointesztinális nyálkahártya védelemben játszott szerepére.

9.4. Növekedési faktorok

Humán minták immunhisztológiai vizsgálata alapján bFGF immunoreaktivitás volt igazolható egészséges gyomor és vastagbél nyálkahártyában a vaszkuláris endotél sejtek lumenális felszínén, valamint a fibroblasztok sejtmagjaiban. Az epitel sejtek valamint az extracelluláris mátrix nem festődött, azonban a lamina propria néhány makrofágját még pozitívnak találták a vastagbélben (221). Ugyanez a tanulmány gyulladásos bélbetegségben a bFGF diffúz lerakódását találták az extracelluláris mátrixban, legnagyobb mértékben a fekélyek alapján. Vizsgálták a bFGF eloszlását daganatos elváltozásokban is, ahol azt találták, hogy a malignus sejtek egyáltalán nem vagy csak nagyon ritkán expresszálták a növekedési faktort, míg a daganat stroma sejtjei, leginkább a makrofágok pozitívan festődtek (221).

Gyomorfekélyes betegcsoportban vizsgálták a famotidin illetve lanzoprazol kezelés hatását a fekélyszélből nyert minta bFGF tartalmára. Megállapították, hogy a famotidin kezeléssel szemben a lanzoprazol adása a 4 hetes periódus végére a bFGF szöveti szintjét több mint kétszeresére emelte (222). A szerzők *H. pylori* pozitív és negatív betegek mintái között nem találtak érdemi eltérést.

Hull és munkatársai azt találták, hogy humán gyomorfekélyek bFGF tartalma a normál nyálkahártyáénak 23-szorosa (223). A korábban már részletezett állatkísérletes megfigyelések végülis két független, a bFGF fekélygyógyító hatásának fázis I-es klinikofarmakológiai

vizsgálathoz vezettek Angliában (223) illetve az Egyesült Államokban (146). Ezen vizsgálatok előzetes eredményei szerint bFGF kezelés hatására a fekélyek jól gyógyultak, azonban a kis beteganyag messzemenő következtetéseket nem enged meg. További klinikofarmakológiai vizsgálatok bizonyították egy bFGF származék napi kétszeri adásának biztonságosságát és hatékonyságát NSAID mellékhatásként jelentkező gyomorfekély 4 hetes kezelésében (147).

10. Referenciák

1. Hunt RH. Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1990; 19:1-225.
2. Lam SK. Peptic ulcer: from epidemiology to cause. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4:1-6.
3. Glise H. Epidemiology in peptic ulcer disease. Current status and future aspects. *Scand J Gastroenterol* 1990; 175(Suppl.):13-18.
4. Hixson LJ, Kelley CL, Jones WN, Touchy CD. Current trends in the pharmacotherapy for peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:726-728.
5. Ohmann K, Thon K, Hegels K, Imhof M, Düsk Study Group. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:571-581.
6. Brooks FP. The pathophysiology of peptic ulcer: an overview. In: *Peptic Ulcer Disease*. Brooks FP, (Ed.) New York: Churchill Livingstone, 1985:45-149.
7. Szabo S. Pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Lab Invest* 1984; 51:121-147.
8. Szabo S and Pfeiffer CJ. (Eds.) *Ulcer Disease: New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology*. Boca Raton: CRC Press, 1989.
9. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1996; 102:720-727.
10. Hunt RH and Tytgat GNJ. (Eds.) *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Press, 1994.
11. Allen A, Flemström G, Garner A, Silen W, and Turnberg LA. (Eds.) *Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1984.
12. Szabo S and Mózsik G. (Eds.) *New Pharmacology of Ulcer Disease: Experimental and New Therapeutic Approaches*. New York: Elsevier, 1987.
13. Chaundry TK, Jacobson ED. Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. *Gastroenterology* 1978; 74:59-63.
14. Robert A, Nezamis JE, Lancaster L, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77:433-443.
15. Konturek SJ, Brzozowski T, Dembinski A, Warzecha Z, Yamazaki J. Gastric protective and ulcer-healing action of epidermal growth factor. In: *Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration*. Garner A, Whittle BJR, (Eds.) New York: John Wiley and Sons, 1989:261-273.
16. Folkman J, Szabo S, Stovroff M, McNeil P, Li W, Shing Y. Duodenal ulcer: Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann*

Surg 1991; 214:414-427.

17. Jacobson ED. Circulatory mechanisms of gastric mucosal damage and protection. *Gastroenterology* 1992; 102:1788-1800.

18. Allen A, Flemström G, Garner A, Kivilaakso E. Gastroduodenal mucosal protection. *Physiol Rev* 1993; 73:823-857.

19. Lacy ER, Ito S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 1982; 83:619-625.

20. Lacy ER, Ito S. Rapid epithelial restitution of the rat gastric mucosa after ethanol injury. *Lab Invest* 1984; 51:573-583.

21. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 1988; 94:10-21.

22. Albers RW. Biochemical aspects of active transport. *Ann Rev Biochem* 1967; 36:727-756.

23. Mózsik G, Jávör T. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. I. A model study of ethanol-induced injury to gastric mucosa in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33:92-105.

24. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Patty I, Sütő G, Vincze Á. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. II. A model study of stress induced injury to gastric mucosa in rats. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 597:264-281.

25. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244:6049.

26. Mózsik G, Pihan G, Szabo S, Jávör T, Czeglédi B, Tigyi A, Tárnok F, Zsoldos T. Free radicals, nonsulphydryl antioxidants, drugs and vitamins in acute gastric mucosal injury and protection. In: *New Pharmacology of Ulcer Disease. Experimental and New Therapeutic Approaches*. Szabo S, Mózsik G. (Eds.) New York, London: Elsevier, 1987:197-207.

27. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-426.

28. Sütő G, Vincze Á, Zsoldos T, Mózsik G. Correlation between free radicals and the development of ethanol-induced gastric mucosal damage. In: *Oxygen Free Radicals and the Tissue Injury*. Matkovics B, Boda D, Kalász H. (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988:357-364.

29. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Vincze Á, Tóth G, Zsoldos T. Correlations between the oxygen free radicals membrane-bound ATP-dependent energy systems in relation to development of ethanol-and HCl-induced gastric mucosal damage and of β -carotene-induced gastric cytoprotection. In: *Free Radicals in Digestive Diseases*. Tsuchiya M, (Ed.) Amsterdam: Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical Division), 1988:111-116.

30. Weiss SJ, Lobuglio AF. Biology of disease: Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 1982; 47:5
31. Klebanoff SJ, Rosen H. Ethylene formation by polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med* 1978; 148:490
32. Allen RC, Stjerholm RL, Steele RH. Evidence for the participation of an electronic excitation state(s) i human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bactericidal activity. *Biochem Biophys Res Comm* 1972; 47:679
33. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand* 1986; 548(Suppl.):90
34. Yasue N, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in lesion formation in the upper gastrointestinal tract. In: *Endogenous Mediators of Gastrointestinal Disease*. Wallace JL, (Ed.) Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:183-197.
35. Christopherson BO. Reduction of linolenic acid hydroperoxide by a glutathione peroxidase. *Biochem Biophys Acta* 1979; 176:463
36. Boyd SC, Sasame HA, Boyd MR. High concentration of glutathione in glandular stomach: possible implication for carcinogenesis. *Science* 1979; 205:1010-1012.
37. Szabo S, Trier JS, Frankel PW. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science* 1981; 214:200-202.
38. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Sulfhydryl blockers induce severe inflammatory gastritis in the rat. *Gastroenterology* 1984; 86:A1271 Abstract.
39. Satoh H, Takami K, Kato K, Folkman J, Szabo S. Effect of bFGF and its mutein on healing of colonic ulcers induced by N-ethyl-maleimide in rats. *Gastroenterology* 1990; 98:A203 Abstract.
40. Szabo S, Pihan G, Dupuy D. The biochemical pharmacology of sulfhydryl compounds in gastric mucosal injury and protection. In: *New Pharmacology of Ulcer Disease*. Szabo S, Mózsik G, (Eds.) New York: Elsevier Science Publishing Co. Ltd. 1987:424-436.
41. Jávör T, Tárnok F, Past T, Nagy S. Cytoprotective effect of free radical scavengers against mucosal damage produced by different antirheumatic drugs. *Int J Tiss Reac* 1986; 81:35-40.
42. Pihan G, Regillo C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol- or aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1987; 32:1395-1401.
43. Kusterer K, Pihan G, Szabo S. Role of lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by HCl, NaOH, or ischemia. *Am J Physiol* 1987; 252:G811-G816.
44. Canfield LM, Forage JW, Valenzuela JG. Carotenoids as cellular antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200:260-265.

45. Rousseau EJ, Davison AJ, Dunn B. Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity - Implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Radical Biol Med* 1992; 13:407-433.
46. Bendich A. Biological functions of dietary carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 691:61-67.
47. Palozza P, Krinsky NI. Antioxidant effects of carotenoids *in vivo* and *in vitro*: an overview. *Methods in Enzymology* 1992; 213:403-420.
48. Tinkler JH, Böhm F, Schalch W, Truscott TG. Dietary carotenoids protect human cells from damage. *J Photochem Photobiol* 1994; 26:283-285.
49. Lotan R. Retinoids in cancer chemoprevention. *FASEB J* 1996; 10:1031-1039.
50. Srubelt O. The role of sulfhydryls in the ulcerogenic action of nonsteroidal antirheumatics. In: *New Pharmacology of Ulcer Disease*. Szabo S, Mózsik G, (Eds.) New York: Elsevier Science Publishing Co., Ltd. 1987:437-446.
51. Doteuchi M. Gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. In: *Peptic Ulcer*. Pfeiffer CJ, (Ed.) Philadelphia: Lippincott, Co. 1971:45-64.
52. Brodie DA. Stress ulcer an experimental model of peptic ulcer disease. In: *Peptic Ulcer*. Pfeiffer CJ, (Ed.) Philadelphia: Lippincott, Co. 1971:71-83.
53. Ito H, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in ethanol-induced gastric mucosal damage in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88:1162-1167.
54. Von Ritter, Hinder RA, Oostnizen MMJ, Svensson LG, Hunter SJS, Lambrecht H. Gastric mucosal lesions induced by hemorrhagic shock in baboons. Role of oxygen-derived free radicals. *Dig Dis Sci* 1996; 33:857-864.
55. Szabo S. Gastroduodenal mucosal injury - Acute and chronic: Pathways, mediators, and mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(Suppl. 1):S1-S8.
56. Valencia-Parparcen J. Alcoholic gastritis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10:389-399.
57. Laine L, Weinstein WM. Histology of alcoholic hemorrhagic "gastritis": A prospective evaluation. *Gastroenterology* 1988; 94:1254-1262.
58. Smith B. Permeability of the human gastric mucosa: Alteration by acetylsalicylic acid and ethanol. *N Engl J Med* 1971; 285:716-721.
59. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88:1083-1090.
60. Szabo S, Pihan G, Trier JS. Alterations in blood vessels during gastric injury and

protection. Scand J Gastroenterol 1986; 22(Suppl. 125):92-96.

61. Diel F, Szabo S. Dose-dependent effects of linear and cyclic somatostatin on ethanol-induced gastric erosions: the role of mast cells and increased vascular permeability in the rat. Regul Pept 1986; 13:235-243.

62. Lin SY, Wu CW, Liang RC. Effect of ethanol on the protein secondary structure of the human gastric mucosa, *in vitro*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33:255-261.

63. Whittle BJR, Esplugues JV. Induction of rat gastric damage by the endothelium-derived peptide, endothelin. Br J Pharmacol 1988; 95:1011-1013.

64. Wallace JL, Cirini G, DeNucci G, McKnight W, MacNaughton GW. Endothelin has potent ulcerogenic and vasoconstrictor actions in the stomach. Am J Physiol 1989; 256:G661-G666.

65. Morales RE, Johnson BR, Szabo S. Endothelin induces vascular and mucosal lesions, enhances the injury by HCl/ethanol, and the antibody exerts gastroprotection. FASEB J 1992; 6:2354-2360.

66. Rosam A, Wallace JL, Whittle BJR. Potent ulcerogenic actions of the platelet-activating factor on the stomach. Nature 1986; 319:54-56.

67. Wallace JL, Hogaboam CM, McKnight W. Platelet-activating factor mediates gastric damage induced by hemorrhagic shock. Am J Physiol 1990; 259:G140-G146.

68. Pihan G, Rogers C, Szabo S. Vascular injury in acute gastric mucosal damage: Mediatory role of leukotrienes. Dig Dis Sci 1988; 33:625-632.

69. Nagy L, Kusstatscher S, Hauschka PV, Szabo S. Role of cysteine proteases and protease inhibitors in gastric mucosal damage induced by ethanol or ammonia in the rat. J Clin Invest 1996; 98:1047-1054.

70. Quigley EMM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa *in vivo*. Gastroenterology 1987; 92:1876.

71. Kaunitz J, Nishizaki Y, Quintero E, Engel E, Guth PH. Mucous gel: An essential component of the gastric mucosal barrier. Gastroenterology 1992; 102:A95 Abstract.

72. Isenberg JJ, Selling JA, Hogan DL, Koss MA. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. N Engl J Med 1987; 316:374.

73. Kaneko K, Guth PH, Kaunitz J. *In vivo* measurement of rat gastric surface cell intracellular pH. Am J Physiol 1991; 261:G548.

74. Starlinger M, Schiessel R, Chung L, Silen W. H⁺ backdiffusion stimulating gastric mucosal blood flow in the rabbit fundus. Surgery 1981; 89:233-236.

75. Holzer P, Livingston EH, Saria A, Guth PH. Sensory neurons mediate protective

vasodilation in rat gastric mucosa. *Am J Physiol* 1991; 260:G363-G370.

76. Mózsik G, Pár A, and Bertelli A. (Eds.) *Recent Advances in Gastrointestinal Cytoprotection*. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1984.

77. Mózsik G, Jávör T, Kitajima M, Pfeiffer CJ, Rainsford KD, Simon L, and Szabó S. (Eds.) *Advances in Gastrointestinal Cytoprotection: Topics 1987*. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1989.

78. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77:761-767.

79. Morris GP, Williamson TE, Hynna TT. Prostaglandins and mucosal defensive mechanisms. *Can J Gastroenterol* 1990; 4:95-107.

80. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983; 245:G601-G623.

81. Jávör T, Bata M, Lovász L, Morón F, Nagy L, Patty I, Szabolcs J, Tárnok F, Tóth G, Mózsik G. Gastric cytoprotective effects of vitamin A and other carotenoids. *Int J Tissue React* 1983; 5:289-296.

82. Patty I, Benedek S, Deák G, Jávör T, Kenéz P, Nagy L, Simon L, Tárnok F, Mózsik G. Controlled trial of vitamin A therapy in gastric ulcer [letter]. *Lancet* 1982; 2:876.

83. Mózsik G, Morón F, Fiegler M, Jávör T, Nagy L, Patty I, Tárnok F. Membrane-bound ATP-dependent energy systems and gastric cytoprotection by prostacyclin, atropine and cimetidine in the rat. *Int J Tissue React* 1983; 5:263-278.

84. Mózsik G, Morón F, Jávör T. Cellular mechanisms of the development of gastric mucosal damage and of gastrocytoprotection induced by prostacyclin in rats. A pharmacological study. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 9:71-84.

85. Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl induced gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76:88-93.

86. Konturek SJ, Radecki T, Brzozowski T, Piastucki I, Dembinska-Kiec A, Zmuda A. Gastric cytoprotection by prostaglandins, ranitidine, and probanthine in rats. Role of endogenous prostaglandins. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:7-12.

87. Martinotti E, Bernardini C, Del Tacca M, Pellegrini M, Soldani G, Bertelli A. Gastric cytoprotection by pirenzepine is not mediated by catecholamines. *Acta Physiol Hung* 1984; 64:219-224.

88. Morón F, Cuesta E, Bata M, Mózsik G. Cytoprotective effect of cimetidine: experimental evidence in the rat gastric mucosal lesions induced by intragastric administration of necrotizing agents. *Arch Int Pharmacodyn* 1983; 265:309-319.

89. Ito S, Lacy ER. Morphology of rat gastric mucosal damage defense and restitution in the

presence of luminal ethanol. *Gastroenterology* 1985; 88:250-266.

90. Tarnawski A, Hollander D, Stachura J, Krause WJ, Gergely H. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury - a dynamic time-related process. *Gastroenterology* 1986; 88:334-352.

91. Szabo S, Pihan G, Spill WE, Zeller BR. Cellular approach to cytoprotection: conditional or no protection by prostaglandins (PG) and sulfhydryls (SH) against ethanol- or HCl-induced injury to isolated mucous, perietal and chief cells and cultured endothelial cells. *Gastroenterology* 1988; 94:A451 Abstract.

92. Tarnawski A, Brzozowski T, Sarfeh IJ, Krause WJ, Ulich TR, Gergely H, Hollander D. Prostaglandin protection of human isolated gastric glands against indomethacin and ethanol injury. *J Clin Invest* 1988; 81:1081-1089.

93. Szabo S. Critical and timely review of the concept of gastric cytoprotection. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:115-127.

94. Silen W, Ito S. Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface. *Annu Rev Physiol* 1985; 47:217

95. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: *Gastrointestinal Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Sleisenger MH, Fordtran JS, (Eds.) 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:580-679.

96. Yeomans ND, Skeljo MV. Repair and healing of established gastric mucosal injury. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(Suppl. 1):S37

97. Szabo S, Kusstatscher S, Sakoulas G, Sandor Z, Vincze Á, Jadus M. Growth factors: New 'endogenous drugs' for ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(Suppl.210):15-18.

98. Knighton DR, Hunt TK, Thakral KK, Goodson WH. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an *in vivo* study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 1982; 196:379-388.

99. Hunt TK, Knighton DR, Thakral KK. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated *in vivo* by resident activated wound macrophages. *Surgery* 1984; 96:48-54.

100. Leibovich SJ, Ross R. The role of macrophage in wound repair. *Am J Pathol* 1985; 78:71-100.

101. McGrath MH, Emery JMI. The effect of inhibition of angiogenesis in granulation tissue on wound healing and the fibroblast. *Ann Plast Surg* 1985; 15:106-119.

102. Broadley KN, Aquino AM, Woodward SC, Buckley-Sturrock A, Sato Y, Rifkin DB, Davidson JM. Specific antibodies implicate basic fibroblast growth factor in normal wound repair. *Lab Invest* 1989; 61:571-575

103. Szabo S, Folkman J, Vattay P, Morales RE, Pinkus GE, Kato K. Accelerated healing of duodenal ulcers by oral administration of a mutein of fibroblast growth factor in rats. *Gastroenterology* 1994; 106:1106-1111.
104. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993; 165:728-737.
105. Das M, Rengaraju M, Samanta A. Epidermal growth factor. In: *Human Cytokines: Handbook for Basic and Clinical Research*. Aggarwal BB, Gutterman JU, (Eds.) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:365-382.
106. Deuel TF, Kawahara RS. Platelet-derived growth factor. In: *Human Cytokines: Handbook for Basic and Clinical Research*. Aggarwal BB, Gutterman JU, (Eds.) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:301-327.
107. Szabo S, Folkman J, Vattay P, Morales RE, Kato K. Duodenal ulcerogens: The effect of FGF on cysteamine-induced duodenal ulcer. In: *Mechanisms of Peptic Ulcer Healing*. Halter F, Garner A, Tytgat GNJ, (Eds.) London: Kluwer Academic Publishers, 1991:139-150.
108. Szabo S, Kusstatscher S, Stovroff M. Role of bFGF and angiogenesis in ulcer healing and the treatment of gastritis. In: *The Stomach: Physiology, Pathophysiology and Treatment*. Domschke W, Konturek SJ, (Eds.) Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, 1993:193-197.
109. Poulsen SS, Olsen PS, Kirkegaard P. Healing of cysteamine-induced duodenal ulcers in the rat. *Dig Dis Sci* 1985; 30:161-167.
110. Vattay P, Gyömbér E, Morales RE, Kato K. Effect of orally administered platelet-derived growth factor (PDGF) on healing of chronic duodenal ulcers and gastric secretion in rats. *Gastroenterology* 1991; 100:A180 Abstract.
111. Kusstatscher S, Szabo S. Effect of platelet-derived growth factor (PDGF) on the healing of chronic gastritis in rats. *Gastroenterology* 1993; 104:A125 Abstract.
112. Sandor Z, Szeli D, Charette M, Szabo S. Platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates the healing of experimental ulcerative colitis in rats. *Gastroenterology* 1995; 108:A208 Abstract.
113. Sandor Z, Kusstatscher S, Szeli D, Szabo S. The effect of platelet-derived growth factor (PDGF) on experimental inflammatory bowel disease. *Orvosi Hetilap* 1995; 136:24-26.
114. Sethbhakdi S, Pfeiffer CJ, Roth LJA. Gastric mucosal ulceration following vasoactive agents. A new experimental model. *Am J Dig Dis* 1970; 15:261-270.
115. Sethbhakdi S, Roth LJA, Pfeiffer CJ. Gastric mucosal ulceration after epinephrine. A study of etiologic mechanisms. *Am J Dig Dis* 1970; 15:1055-1065.
116. Pfeiffer CJ. (Ed.) *Peptic Ulcer*. Philadelphia: Lippincott Co. 1971.
117. Szelenyi I, Brum K. Possible role of oxygen free radicals in ethanol-induced gastric

mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33:865-871.

118. Konturek SJ. Prostaglandins in pathophysiology of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:105S-108S.

119. Greenberg ER. An approach to studying the possible effects of carotenoids in skin cancer prevention. In: *Vitamins and Cancer (Contemporary Issues in Clinical Nutrition 14)*. Laidlaw SA, Swendseid ME, (Eds.) New York: Wiley-Liss, Inc, 605 Third Ave, New York, NY, 1992:1-14.

120. Okuzumi J, Nishino H, Murakoshi M, Yamane T, Kitao Y, Inagake M, Ohya K, Yoshida M, Takahashi T. Palm carotene inhibits tumor-promoting activity of bile acids and intestinal carcinogenesis. *Oncology* 1992; 49:492-497.

121. Hofmann SL. Retinoids - Differentiation Agents for Cancer Treatment and Prevention. *Am J Med Sci* 1992; 304:202-213.

122. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:839-864.

123. Chernov MS, Hale HW, Wood MD. Prevention of stress ulcer. *Am J Surg* 1971; 122:674-677.

124. Chernov MS, Cook FB, Wood MD. Stress ulcer: a preventable disease. *J Trauma* 1972; 281:957-958.

125. Mózsik G, Morón F, Nagy L, Ruzsa C, Tárnok F, Jávör T. Evidence of the gastric cytoprotective effects of vitamin A, atropine and cimetidine on the development of gastric mucosal damage produced by administration of indomethacin in healthy subjects. *Int J Tissue React* 1986; 8:85-90.

126. Hunyady B, Vincze Á, Garamszegi M, Cziráki A, Mózsik G. Effect of ranitidine, famotidine and vitamin A on gastric acidity studied by a new computerized intragastric pH-metry system. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:365-369.

127. Patty I, Benedek S, Deák G, Jávör T, Kenéz P, Morón F, Nagy L, Simon L, Tárnok F, Mózsik G. Cytoprotective effect of vitamin A and its clinical importance in the treatment of patients with chronic gastric ulcer. *Int J Tissue React* 1983; 5:301-307.

128. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Tóth G, Vincze Á. Failure of prostacyclin, beta-carotene, atropine and cimetidine to produce gastric cyto- and general mucosal protection in surgically vagotomized rats. *Life Sci* 1991; 49:1383-1389.

129. Mózsik G, Jávör T. Therapy of ulcers with sulfhydryl and nonsulfhydryl antioxidants. In: *Ulcer Disease: Investigation and Basis for Therapy*. Swabb EA, Szabo S, (Eds.) New York: Marcel Dekker, Inc. 1991:321-341.

130. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Vincze Á. A pharmacological approach to cellular mechanisms of PGI₂-induced gastric cytoprotection on ethanol-induced

gastric mucosal damage in rats. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:207-211.

131. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Vincze Á. Vagus in gastric mucosal injury and prevention. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1319 Abstract.

132. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983; 245:G601-G623.

133. Henagan JM, Smith GS, Seidel ER, Miller TA. Influence of vagotomy on mucosal protection against alcohol-induced gastric damage in the rat. *Gastroenterology* 1984; 87:903-908.

134. Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Vincze Á, Mózsik G. Similarities and differences in the cytoprotection induced by PGI₂ and beta-carotene in experimental ulcer. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:155-158.

135. Szabo S. Role of sulphydryls and early vascular lesions in gastric mucosal injury. *Acta Physiol Hung* 1984; 64:203-214.

136. Vincze Á, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Tigyi A, Tóth G, Zsoldos T, Mózsik G. The free radical mechanisms in beta-carotene induced gastric cytoprotection in HCl model. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:351-355.

137. Vincze Á, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Tóth G, Zsoldos T, Mózsik G. The role of oxygen related free radicals in β -carotene and prostacyclin induced gastric cytoprotection in rats. *Eur J Gastroenterol* 1991; 3:175-179.

138. Hernandez DE, Adcock JW, Nemeroff CB, Prange AJJ. The role of adrenal cortex gland in cytoprotection against stress-induced gastric ulcers in rats. *J Neurosci Res* 1984; 11:193-201.

139. Szabo S, Gallagher GT, Horner HC, Frankel PW, Underwood RH, Konturek SJ, Brzozowski T, Trier JS. Role of the adrenal cortex in gastric mucosal protection by prostaglandins, sulphydryls, and cimetidine in the rat. *Gastroenterology* 1983; 85:1384-1390.

140. Satoh H, Shino A, Sato F, Inatomi N, Kozai Y, Kato K, Szabo S, Folkman J. Role of endogenous and exogenous bFGF in the healing of gastric ulcers in rats. *Gastroenterology* 1992; 102:A159 Abstract.

141. Stovroff M, Vattay P, Marino B, Szabo S, Folkman J. Healing of experimental gastritis by oral fibroblast growth factor. *Surg Forum* 1991; 42:174-175.

142. Tarnawski A, Tanoue K, Santos AM, Sarfeh IJ. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(Suppl.210):9-14.

143. Playford RJ, Shaw-Smith C. Growth factors and ulcerative gastrointestinal disease. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 1996; 10:135-149.

144. Kusstatscher S, Nagy L, Morales RE, Szabo S. Additive effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) and cimetidine on chronic duodenal ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1992; 102:A104 Abstract.
145. Seno K, Sasada R, Iwane K, Sudo K, Kuroko T, Ito K, Igarashi I. Stabilizing basic fibroblast growth factor using protein engineering. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151:701-708.
146. Wolfe MM, Bynum TE, Parsons WG, Malone KM, Szabo S. Safety and efficacy of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor (bFGF), in the treatment of gastroduodenal ulcers: A preliminary report. *Gastroenterology* 1994; 106:A212 Abstract.
147. Hull MA, Cullen DJE, Hudson N, Hawkey CJ. Basic fibroblast growth factor treatment for non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric ulceration. *Gut* 1995; 37:610-612.
148. Lanza F, Goff J, Scowcroft C, Jennings D, Greski-Rose P. Double-blind comparison of lansoprazole, ranitidine, and placebo in the treatment of acute duodenal ulcer. Lansoprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1191-1200.
149. Hawkey CJ, Long RG, Bardhan KD, Wormsley KG, Cochran KM, Christian J, Moules IK. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared to ranitidine. *Gut* 1993; 34:1458-1462.
150. Mignon M, Vallot T. Acute treatment of duodenal ulcer: experience with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(Suppl 1):37-40.
151. Satoh H, Inatomi N, Nagaya H, Inada I, Nohara A, Nakamura N, Maki Y. Antisecretory and antiulcer activities of a novel proton pump inhibitor AG-1749 in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248:806-815.
152. Kovács G, Székely I, Szöke-Stadler Á, Bálint G, Varró V. Prostacyclin methyl ester- β -cyclodextrin complex (PCCD), a new cytoprotective agent. In: *Proceedings of IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology*. Anonymous London: 1984:691.
153. Shay H, Sun DCH, Gruenstein MA. A quantitative method for measuring spontaneous gastric acid secretion in the rat. *Gastroenterology* 1954; 26:906-913.
154. Bernauer W. Effect of glucocorticoids in rats with acute myocardial infarction. *Arch Int Pharmacodyn* 1980; 244:86-99.
155. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurements with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-275.
156. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxid anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxid dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247:3170-3175.
157. Matkovics B, Novák R, Hank HD, Szabo S, Varga SI, Zalesna G. A comparative study of some more important experimental animal peroxide metabolisms enzymes. *Comp Biochem Physiol* 1977; 56B:31-34.

158. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 195:133-140.
159. Flohe L, Güzlei WS. Assays of glutathione peroxidase. In: *Methods in Enzymology*. Pocher L, (Ed.) New York: Academic Press, 1984:114-121.
160. Beers RF, Sizer JW. A spectrophotometric method for measuring the hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952; 195:133-140.
161. Fong KL, McKay PB, Polyer JL. Evidence that peroxidation of lysosomal membranes is initiated by hydroxyl free radicals produced during flavine enzyme activity. *J Biol Chem* 1973; 248:7792-7797.
162. Zsoldos T, Tigyi A, Montskó T, Puppi A. Lipidperoxidation in the membrane damaging effect of silica-containing dust on rat lungs. *Exp Pathol* 1983; 23:73-78.
163. Szabo S, Trier J, Brown A, Schnoor J, Homan HD, Bradford JC. A quantitative method for assessing the extent of experimental gastric erosions and ulcer. *J Pharmacol Methods* 1985; 13:59-66.
164. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976; 72:248-254.
165. Smith JA, Leslie FM, Broide RS, Loughlin SE. Long-term changes in striatal opioid systems after 6-hydroxydopamine lesion of rat substantia nigra. *Neuroscience* 1993; 55:935-951.
166. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry* 1987; 162:156-159.
167. Mózsik G, Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Vincze Á, Zsoldos T. Oxygen free radicals and gastric mucosal damage in rats treated with ethanol and HCl. *Eur J Gastroenterol* 1991; 3:757-761.
168. Ligumsky M, Sestieri M, Okon E, Ginsburg I. Antioxidants inhibit ethanol-induced gastric injury in the rat. Role of manganese, glycine, and carotene. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:854-860.
169. Rovati V, Foschi D, Ferrante F, Del Soldato P, Daniotti S, Varin L. Cytoprotection by PGE₂, atropine, pirenzepine and vagotomy in rats. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:261-264.
170. Foschi D, Ferrante F, Varin L, Del Soldato P, Rovati V. Protection of gastric mucosa in rats: differences between vagotomy atropine and PGE₂. *Dig Dis Sci* 1986; 31:289-296.
171. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 1983; 245:G113-G121.
172. Foschi D, Castoldi L, Del Soldato P, Musazzi M, Callioni F, Rovati V, Trabucchi E, Montorsi W. Effects of autonomic nervous system on gastric damage by ethanol in the rat.

Dig Dis Sci 1989; 34:688-693.

173. Derelanko MJ, Long JF. Influence of prednisolone on ethanol-induced gastric injury in the rat. Dig Dis Sci 1982; 27:149-154.

174. Király Á, Sütő G, Vincze Á, Tóth G, Matus Z, Mózsik G. Correlations between the cytoprotective effect of β -carotene and its gastric mucosal level in indomethacin-treated rats with or without acute surgical vagotomy. Acta Physiol Hung 1992; 80:213-218.

175. Miller TA, Li D, Kuo YJ, Schmidt K, Shanbour LL. Nonprotein sulfhydryl compounds in canine gastric mucosa: effects of PGE₂ and ethanol. Am J Physiol 1985; 249:G137-G144.

176. Guglietta A, Hervada T, Nardi RV, Lesch CA. Effect of platelet-derived growth factor-bb on indomethacin-induced gastric lesions in rats. Scand J Gastroenterol 1992; 27:673-676.

177. Gospodarowicz D. Vascular endothelial cell growth factor. In: Human Cytokines: Handbook for Basic and Clinical Research. Aggarwal BB, Gutterman JU, (Eds.) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:353-364.

178. Rogers C, Brown A, Szabo S. Gastric mucosal protection by new aryl sulfhydryl drugs. Dig Dis Sci 1988; 33:324-329.

179. Gospodarowicz D. Fibroblast growth factors. In: Human Cytokines: Handbook for Basic and Clinical Research. Aggarwal BB, Gutterman JU, (Eds.) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:330-351.

180. Schmassmann A, Tarnawski A, Peskar BM, Varga L, Flogerzi B, Halter F. Influence of acid and angiogenesis on kinetics of gastric ulcer healing in rats: interaction with indomethacin. Am J Physiol 1995; 268:G276-G285.

181. Davidson JM, Zoia O, Liu M. Modulation of transforming growth factor-beta 1 stimulated elastin and collagen production and proliferation in porcine vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by basic fibroblast growth factor, transforming growth factor-alpha, and insulin-like growth factor I. J Cell Physiol 1993; 155:149-156.

182. Shiann P, Liao CH, Chen SH. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. Gastroenterology 1991; 101:1187-1191.

183. Ishimori A, Kawakami K, Inoue S, Kano A, Takahashi T, Asaki S. Predictors of relapse in peptic ulcer. Hepatogastroenterology 1992; 39:396-399.

184. Tarnawski A, Stachura J, Krause WJ, Douglass TG, Gergely H. Quality of gastric ulcer healing: a new emerging concept. J Clin Gastroenterol 1991; 13(Suppl. 1):S42-S47.

185. Ernst H, Konturek P, Hahn EG, Brzozowski T, Konturek SJ. Acceleration of wound healing in gastric ulcers by local injection of neutralizing antibody to transforming growth factor β_1 . Gut 1996; 39:172-175.

186. Szabo S, Vattay P, Scarbrough E, Folkman J. Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl. 2A):158S-160S.
187. Szabo S, Sakoulas G, Kusstatscher S, Sandor Z. Effects of endogenous and exogenous basic fibroblast growth factor in ulcer healing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5(Suppl. 3):S53-S57.
188. Kusstatscher S, Bishop J, Brown L, Sandor Z, Szabo S. Basic fibroblast growth factor immunolocalization in duodenum of normal rats and after duodenal ulcer induction. *Gastroenterology* 1993; 104:A125 Abstract.
189. Nakamura M, Akiba Y, Oda M, Tsuchiya M, Ishii H. Increased effector site of platelet-derived growth factor-AA, BB and basic fibroblast growth factor during acetic acid-induced gastric ulcer healing. *Gastroenterology* 1995; 108:A175 Abstract.
190. Kitajima M, Nakamura M, Tsuchiya M. Effect of basic fibroblast growth factor on microvascular regeneration from gastric ulcerative lesion - Increased binding site of bFGF after CS23 treatment. *Microvasc Res* 1995; 50:133-138.
191. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990; 136:1235-1245.
192. Bernstein EF, Harisiadis L, Salomon G. Transforming growth factor- β improves healing of radiation-impaired wounds. *J Invest Dermatol* 1991; 97:430-434.
193. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris B, Mustoe TA, Berg JV. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *Am J Pathol* 1994; 145:1399-1410.
194. Antoniadou H, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy C, Lynch SE. Injury induces *in vivo* expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:565-569.
195. Pierce GF, Tarpley JE, Tseng J, Bready J, Chang D, Kenney WC, Rudolph R, Robson MC, Berg JV, Reid P, Kaufman S, Farrel CL. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest* 1995; 96:1336-1350.
196. Frautschy SA, Walicke PA, Baird A. Localization of basic fibroblast growth factor and its mRNA after CNS injury. *Brain Res* 1991; 553:291-299.
197. Finkelstein SP, Apostolides PJ, Caday CG, Prosser J, Philips MF, Klagsbrun M. Increased basic fibroblast growth factor immunoreactivity at the site of local brain wounds. *Brain Res* 1988; 460:253-259.
198. Finkelstein SP, Caday CG, Kano M, Berlove DJ, Hsu CY, Moskowitz M, Klagsbrun M. Growth factor expression after stroke. *Stroke* 1990; 21:III-122-III-124.

199. Szabo S, Shing Y, Fox J, Taylor N, Sandor Z, Bishop J, Kusstatscher S. Inactivation of basic fibroblast growth factor (bFGF) by gastric helicobacters and not by *E. coli*. *Gastroenterology* 1994; 106:A190 Abstract.
200. Sandor Z, Vincze Á, Jadus M, Domek MJ, Wyle FA, Tarnawski A, Szabo S. Effect of *Vac*⁺ and *Vac*⁻ *Helicobacter pylori* supernatants on the bioactivity of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in vitro. *Gastroenterology* 1996; 110:A249 Abstract.
201. Vincze Á, Wyle FA, Domek MJ, Sandor Z, Jadus M, Tarnawski A, Szabo S. *Helicobacter pylori* supernatants interfere with growth and proliferative response of fibroblasts to bFGF and PDGF. *Gastroenterology* 1996; 110:A286 Abstract.
202. Fujiwara Y, Wyle FA, Arakawa T, Kobayashi K, Tarnawski A. H.p. toxin reduces EGF binding to its receptor and proliferative response of human gastric Kato III cells to EGF stimulation. Important mechanism for H.p. interference with the ulcer healing? *Gastroenterology* 1995; 108:A97 Abstract.
203. Johansson C, Bergstrom S. Prostaglandin and protection of the gastroduodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982; 77:21-46.
204. Domschke S, Dembinski A, Domschke W. Partial prevention of ethanol damage of human gastroduodenal mucosa by prostaglandin E2 in vitro. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:113-116.
205. Graham DY, Smith JL, Dobbs SM. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. *Dig Dis Sci* 1983; 28:1-6.
206. Szabo S, Szelenyi I. "Cytoprotection" in gastrointestinal pharmacology. *Trends Pharm Sci* 1987; 8:149-154.
207. Agrawal NM. Epidemiology and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. *Br J Rheumatol* 1995; 34(Suppl. 1):5-10.
208. Salim AS. Allopurinol and dimethyl sulfoxide improve treatment outcomes in smokers with peptic ulcer disease. *J Lab Clin Med* 1992; 119:702-709.
209. Salim AS. Role of free radical scavengers in the management of refractory duodenal ulceration. A new approach. *J Surg Res* 1994; 56:45-52.
210. Farinati F, Libera GD, Cardin R, Molari A, Plebani M, Rugge M, Di Mario F, Naccarato R. Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipidperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:275-281.
211. Mózsik G, Karádi O, Király Á, Matus Z, Sütő G, Vincze Á, Tóth G. Retinoids as scavengers and gastric cytoprotection in animals, human beings and patients with peptic ulcer. In: *Oxygen Free Radicals and Scavengers in the Natural Sciences*. Mózsik G, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, Vincze Á, (Eds) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1993:329-338.
212. Mózsik G, Bertelli A, Deák G, Nagy L, Patty I, Simon L, Tárnok F, Jávorka T. Some

aspects of the critical evaluation of peptic ulcer therapy in patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5:447-455.

213. Garamszegi M, Németh A, Hunyady B, Sütő G, Vincze Á, Mózsik G, Jávör T. Effect of vitamin A and ranitidine in duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1029 Abstract.

214. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FLJ. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part I). *Cancer Treatment Reports* 1987; 71:391-405.

215. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FLJ. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part II). *Cancer Treatment Reports* 1987; 71:493-515.

216. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Lemarchand L, Hankin JH. Dietary factors in lung cancer prognosis. *Eur J Cancer* 1992; 28:3 495-3 501.

217. Chen J, Geissler C, Parpia B, Li J, Campbell TC. Antioxidant status and cancer mortality in China. *Int J Epidemiol* 1992; 21:625-635.

218. Vincze Á, Matus Z, Tóth G, Mózsik G. Changes of the serum carotenoid levels in patients with malignant diseases. In: *Oxygen Free Radicals and Scavengers in the Natural Sciences*. Mózsik G, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, Vincze Á, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1993:323-327.

219. Rumi G, Kovács K, Matus Z, Tóth G, Vincze Á, Mózsik G. Is only vitamin A activity necessary to the chemopreventive effect of carotenoids? In: *Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. From basic science to clinical practice (1971-1995)*. Mózsik G, Nagy L, Király Á, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1997:377-382.

220. Rumi G, Szabó I, Matus Z, Tóth G, Vincze Á, Mózsik G. Serum carotenoids in patients with colorectal polyp and gastrointestinal malignancies. *Z Gastroenterol* 1997; 35:400 Abstract.

221. Ohtani H, Nakamura S, Watanabe Y, Mizoi T, Saku T, Nagura H. Immunocytochemical localization of basic fibroblast growth factor in carcinomas and inflammatory lesions of the human digestive tract. *Lab Invest* 1993; 68:520-527.

222. Tsuji S, Kawano S, Higashi T, Mukuda T, Imaizumi T, Tatsumi T, Miura N, Miyayama K, Fukuda M, Noguchi M, Fusamoto H, Kamada T. Gastric ulcer healing and basic fibroblast growth factor: effects of lansoprazole and famotidine. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20(Suppl. 2):S1-S4.

223. Hull MA, Cullen DJE, Hawkey CJ. Basic fibroblast growth factor in gastric ulceration: mucosal levels and therapeutic potential. *Gastroenterology* 1994; 106:A97 Abstract.

11. Saját közlemények listája

11.1. Összefoglalók

1. Sütő G, **Vincze Á**, Czeglédi B, Tigyi A, Zsoldos T, Jávor T, Mózsik G. Etanol indukálta gyomornyálkahártya léziók és az oxigén szabadgyökök kapcsolata (Correlations between the ethanol-induced gastric mucosal lesions and the oxygen radicals). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1985; 3:96 Abstract.
2. **Vincze Á**, Sütő G, Jávor T, Mózsik G. A prostacyclin ciklodextrán (PCCD) gyomorcitoprotektív és gyomorsav szekrécióra gyakorolt hatásának vizsgálata patkányban (Examination of the cytoprotective and gastric secretory effect of prostacyclin cyclodextrane (PCCD) in rat). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1985; 3:96 Abstract.
3. Mózsik G, Czeglédi B, Sütő G, **Vincze Á**, Zsoldos T, Jávor T. Az atropine, a $\text{PGF}_{1\alpha}$ és a cimetidin-okozta szuperoxid dizmutáz aktivitás változások kezeletlen állatok gyomornyálkahártyájában (The changes of gastric mucosal superoxid dismutase activity induced by atropine, $\text{PGF}_{1\alpha}$ and cimetidine in untreated animals). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1986; 4:93 Abstract.
4. Sütő G, Czeglédi B, Jávor T, **Vincze Á**, Zsoldos T, Mózsik G. Új antirheumaticum (RGH-2961) cytoprotektív hatása és az oxigén szabadgyökök kapcsolata kísérletes gyomorfekélyben (The interrelationships between a novel antiirheumatic (RGH-2961) and oxygen free radicals in experimental ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1986; 4:94 Abstract.
5. **Vincze Á**, Jávor T, Sütő G, Zsoldos T, Mózsik G. A prostacyclin β -methyl cyclodextrin complex (PCCD) cytoprotektív hatása és az oxigén szabadgyökök közötti kapcsolat kísérletes gyomorfekélyben (The interrelationships between the cytoprotektív effect of prostacyclin β -methyl cyclodextrin complex (PCCD) and the oxygen free radicals in experimental gastric ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1986; 4:95 Abstract.
6. Sütő G, **Vincze Á**, Tigyi A, Zsoldos T, Jávor T, Mózsik G. Oxigén szabadgyök rendszer vizsgálata kísérletes gyomorfekély modellekben (The examination of the role of oxygen free radical system in experimental ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1987; 5:82 Abstract.
7. **Vincze Á**, Sütő G, Tóth G, Tigyi A, Zsoldos T, Jávor T, Mózsik G. A β -karotin, a citoprotekció és a szabadgyökök kapcsolata kísérletes fekélymodellben (The interrelationships between β -carotene-induced cytoprotection and the free radicals in experimental ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1987; 5:82 Abstract.
8. Garamszegi M, Nagy L, **Vincze Á**, Sütő G, Tóth G, Mózsik G, Jávor T. Atropin és cimetidin hatása a PGI_2 -vel és β -karotinnal létrehozott citoprotekcióra ethanolos fekélymodellben (The effect of atropine and cimetidine on the cytoprotection induced by PGI_2 and β -carotene in ethanol ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1988; 6:102 Abstract.
9. Mózsik G, Fiegler M, Garamszegi M, Jávor T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. Biochemical background of the development of gastric mucosal damage produced by intragastric administration of ethanol or HCl in the rats. Dig Dis Sci 1988; 30:960 Abstract.

10. Mózsik G, Czeglédi B, Jávör T, Sütő G, Tigyi A, Zsoldos T, **Vincze Á**. Correlations between the free radicals and membrane-dependent energy systmes in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. Dig Dis Sci 1988; 30:390 Abstract.
11. Mózsik G, Fiegler M, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. PGI₂ prevents the development of gastric mucosal damage, β -carotene stimulates the repair mechanisms in ethanol-induced gastric mucosal damage in the rats. Dig Dis Sci 1988; 30:906 Abstract.
12. Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Tóth G, **Vincze Á**, Mózsik G. A PGI₂ és a β -karotin interakciójának farmakológiai vizsgálata kísérletes gyomorfekély modellben (The pharmacological examination of the interaction between PGI₂ and β -carotene in experimental ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1988; 6:102 Abstract.
13. **Vincze Á**, Garamszegi M, Nagy L, Sütő G, Tóth G, Mózsik G, Jávör T. A gyomormukóza PGE₂ szintjének vizsgálata indomethacin fekélymodellben a β -karotin okozta citoprotekció ideje alatt (The evaluation of gastric mucosal level of PGE₂ during β -carotene-induced cytoprotection in indomethacin ulcer model). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1988; 6:54 Abstract.
14. Bódis B, Balaskó M, Csontos Z, Garamszegi M, Karádi O, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. A proszttaglandin E₂ és a prosztacyclin szintjének változása akut sebészi vagotómia hatására gyomorban (The changes of gastric mucosal levels of prostaglandin E₂ and prostacyclin after acute surgical vagotomy). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:120 Abstract.
15. Hunyady B, Nagy L, Mózsik G, Sütő G, **Vincze Á**, Rinfel J, Jávör T. Különböző kationokat tartalmazó antacidumok (köztük a Tisacid[®]) hatása a gyomornyálkahártya proszttaglandin-tartalmára és az oxygen szabadgyökrendszer paramétereire patkányban. (Effect of antacids containing several cations (among them Tisacid[®]) on prostaglandin content and parameters of oxygen free radical system of gastric mucosa in rats). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:76 Abstract.
16. Király Á, Garamszegi M, Rinfel J, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. A nervus vagus szerepe a különböző citoprotektív ágensekkel létrehozott gyomornyálkahártya védelemben (The role of vagal nerve in the gastric cytoprotection induced by different agents). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:76 Abstract.
17. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. A PGI₂ kiváltotta citoprotekció sejtfarmakológiai vizsgálata kísérletes fekélyben (Cellular pharmacological examination of PGI₂-induced cytoprotection in experimental ulcer). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:77 Abstract.
18. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. Vagus in gastric mucosal injury and prevention. Dig Dis Sci 1989; 34:1319 Abstract.
19. Rinfel J, Garamszegi M, Ruzsa C, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. A pectin hatása különböző kísérletes fekélymodellekben patkányban, az élelmi rost adását követő szekréciós válaszreakciók (The effect of pectin in different experimental ulcer models of rat, the

secretory response reactions after dietary fiber administration). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:69 Abstract.

20. Sütő G, Garamszegi M, Király Á, Rinfel J, **Vincze Á**, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. A mellékvesekéreg szerepe a β -karotinnal létrehozott gyomornyálkahártya védelem során patkányban (The role of adrenal cortex in the β -carotene-induced gastric mucosal protection in rat). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:68 Abstract.

21. **Vincze Á**, Garamszegi M, Király Á, Rinfel J, Sütő G, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. Összefüggések a β -karotin citoprotekció és a gyomor vaszkuláris permeabilitása között különböző idejű karotin előkezelés során (Interrelationships between the β -carotene-induced cytoprotection and the gastric vascular permeability during different timing of carotene-pretreatment). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1989; 7:68 Abstract.

22. Balaskó M, Bódis B, Csontos Z, Karádi O, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Vagus and gastrointestinal defence in rats treated with indomethacin. Dig Dis Sci 1990; 31:1041 Abstract.

23. Garamszegi M, Németh A, Patty I, Tárnok F, Mózsik G, **Vincze Á**, Sütő G, Jávör T. Comparison of the ulcer healing effect of different cytoprotective drugs in gastric ulcer patients. Acta Physiol Hung 1990; 75(Suppl.):127-128. Abstract.

24. Garamszegi M, Németh A, Patty I, Tárnok F, **Vincze Á**, Sütő G, Jávör T, Mózsik G. Comparison of the ulcer healing effect of different cytoprotective and antisecretory drugs in gastric ulcer patients. Dig Dis Sci 1990; 35:1568 Abstract.

25. Garamszegi M, Németh A, Hunyady B, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G, Jávör T. Effect of vitamin A and ranitidine in duodenal ulcer patients. Dig Dis Sci 1990; 35:1029 Abstract.

26. Garamszegi M, Németh A, Patty I, **Vincze Á**, Sütő G, Mózsik G, Jávör T. A vitamin A szerepe a ventrikuláris ulcus kezelésében (The role of vitamin A in the treatment of patients with ventricular ulcer). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1990; 8:80 Abstract.

27. Karádi O, Balaskó M, Bódis B, Csontos Z, Garamszegi M, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Acut kétoldali sebészeti vagotómia hatása indomethacin okozta gyomor és vékonybél fekélyekre (The effect of acute bilateral surgical vagotomy on the indomethacin-induced gastric and small intestinal lesions). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1990; 8:119 Abstract.

28. Király Á, Balaskó M, Bódis B, Csontos Z, Garamszegi M, Karádi O, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Acut sebészeti vagotómia hatása a gyomor mucosa vascularis permeabilitásának változására 0.6 N-os HCl-val létrehozott gyomornyálkahártya léziók kifejlődése során (The effect of acute surgical vagotomy on the changes of gastric mucosal permeability during the development of gastric mucosal lesions induced by 0.6 N HCl). Quart Bull Hung Gastroenterol Soc 1990; 8:119 Abstract.

29. Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G, Mózsik G. Synergic effect of β -carotene and selenium on gastric mucosal damage produced by ethanol in rats. Dig Dis Sci 1990; 35:1036 Abstract.

30. Király Á, Balaskó M, Bódis B, Csontos Z, Karádi O, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. Acute surgical vagotomy causes an increased vascular permeability to chemicals in the rat stomach. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1019 Abstract.
31. Mózsik G, Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, **Vincze Á**, Zsoldos T. Oxygen free radicals and gastric mucosal damage in rats treated with ethanol or HCl. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1568 Abstract.
32. Mózsik G, Garamszegi M, Nagy L, Németh A, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T. Correlations between the development of gastric mucosal lesions, mucosal levels of cAMP and PGE₂ in indomethacin-treated rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1568 Abstract.
33. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Nagy L, **Vincze Á**. A β -karotin nyálkahártya védő hatása szöveti cAMP-mechanizmusok útján érvényesül az indomethacinnal kezelt állatokban (The mucosal protective effect of β -carotene takes place by cAMP-mechanisms in indomethacin-treated animals). *Quart Bull Hung Gastroenterol Soc* 1990; 8:124 Abstract.
34. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Németh A, Sütő G, **Vincze Á**. Chemicals (alcohol, NaOH, NaCl, HCl)-induced changes in the gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy systems. *Acta Physiol Hung* 1990; 75(Suppl.):217-218. Abstract.
35. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Németh A, **Vincze Á**. Gastric cytoprotection mediating in SH groups is failed by surgical vagotomy. *Acta Physiol Hung* 1990; 75(Suppl.):219-220. Abstract.
36. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. Mechanisms of intact vagal nerve in the development of gastric cytoprotection by PGI₂, β -carotene and small doses of anticholinergic and H₂-blocking compounds. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1020 Abstract.
37. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Tóth G, **Vincze Á**, Zsoldos T. Mechanisms of gastric mucosal protection: non-sulphydryl antioxidants are mediators, vagus and adrenal cortex are modulators, scavengers are partly targets and cAMP is an intracellular signal molecule. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1036 Abstract.
38. Sütő G, Balaskó M, Bódis B, Csontos Z, Garamszegi M, Karádi O, Király Á, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. A sulphydryl csoportot tartalmazó vegyületek szerepe a β -karotin-indukálta cytoprotekcióban patkányban (The role of sulphydryl-group containing compounds in the β -carotene-induced cytoprotection in rats). *Quart Bull Hung Gastroenterol Soc* 1990; 8:60 Abstract.
39. Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Németh A, **Vincze Á**, Mózsik G. Biochemical background of cimetidin-induced gastric mucosal prevention on rats treated with HCl (actions of cytoprotective and secretory doses). *Acta Physiol Hung* 1990; 75(Suppl.):259-260. Abstract.
40. Sütő G, Király Á, Tóth G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Comparative study on the cytoprotection induced by PGI₂, β -carotene and L-cysteine in experimental ulcer in rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1043 Abstract.

41. **Vincze Á**, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Németh A, Sütő G, Mózsik G. Biochemical background of β -carotene-induced gastric cytoprotection in rat treated with HCl. *Acta Physiol Hung* 1990; 75(Suppl.):293-294. Abstract.
42. **Vincze Á**, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Mózsik G. The prevention of increased vascular permeability is not involved in gastric cytoprotective effect of β -carotene. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1029 Abstract.
43. **Vincze Á**, Bódis B, Garamszegi M, Jávör T, Karádi O, Nagy L, Sütő G, Mózsik G. A prosztaglandinok és a β -karotin citoprotektív hatása közötti összefüggés vizsgálata alkoholos fekélymodellben intakt n. vagus mellett és akut sebészi vagotómia után (The interrelationships between the cytoprotective effects of prostaglandins and β -carotene in ethanol model with intact vagal nerve and after acute surgical vagotomy). *Quart Bull Hung Gastroenterol Soc* 1990; 8:59 Abstract.
44. Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. The effect of acute surgical vagotomy on the changes in vascular permeability and the glutathione content of the gastric mucosa. *Z Gastroenterol* 1991; 29:190 Abstract.
45. Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Effect of acute surgical vagotomy on the changes of gastric mucosal vascular permeability and PGE_2 and 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ during the development of 96% ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:8 Abstract.
46. Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Effect of acute surgical vagotomy on the changes of vascular permeability and glutathione contents of the gastric mucosa during the development of gastric mucosal damage induced by ethanol. *Digestion* 1991; 49(Suppl.1.):39 Abstract.
47. Mózsik G, Jávör T, Sütő G, **Vincze Á**. Cholinergic and adrenergic neural influences and membrane-bound ATP-dependent energy systems in the gastric mucosa of the rat with intact vagal nerve. *Z Gastroenterol* 1991; 29:198-199. Abstract.
48. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. Subcellular mechanisms of the development of gastric hypersecretion, ethanol-induced gastric mucosal damage and PGI_2 -induced gastric cytoprotection. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:9 Abstract.
49. Mózsik G, Jávör T, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**. β -carotene-induced gastric mucosal protection is independent of gastric mucosal levels of prostaglandins in indomethacin-treated rats with intact vagal nerve. *Digestion* 1991; 49(Suppl.1.):53 Abstract.
50. Patty I, Németh A, **Vincze Á**, Györe C, Pakodi F, Jávör T. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Z Gastroenterol* 1991; 29:198-199. Abstract.
51. Sütő G, Király Á, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. A new computer assisted method to determine the area of mucosal lesions in the stomach induced by chemicals in rats. *Z Gastroenterol* 1991; 29:205-206. Abstract.

52. Sütő G, Király Á, Tóth G, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Role of endogenous and exogenous sulfhydryls in β -carotene-induced cytoprotection. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:7 Abstract.
53. Sütő G, Bódis B, Csontos Z, Karádi O, Király Á, Balaskó M, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Effect of graded doses of epinephrine on the ethanol-induced gastric mucosal damage of rats. *Digestion* 1991; 49(Suppl.1.):53 Abstract.
54. **Vincze Á**, Garamszegi M, Sütő G, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. Biochemical background of β -carotene-induced gastric cytoprotection in rats treated with HCl. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:9 Abstract.
55. **Vincze Á**, Garamszegi M, Király Á, Sütő G, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. The β -carotene induced cytoprotection does not depend on the mucosal prostaglandin synthesis and the microvascular injury. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:7 Abstract.
56. **Vincze Á**, Király Á, Sütő G, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. Correlations between non-protein sulfhydryls, cyclic AMP, prostaglandins and vascular permeability during β -carotene-induced gastric cytoprotection in ethanol model of rats. *Digestion* 1991; 49(Suppl.1.):55 Abstract.
57. **Vincze Á**, Király Á, Sütő G, Tóth G, Jávör T, Mózsik G. Biochemical and microvascular changes during β -carotene-induced cytoprotection. *Z Gastroenterol* 1991; 29:212 Abstract.
58. Hunyady B, **Vincze Á**, Cziráki A, Jávör T. Effect of intravenously administered 20 mg famotidine on 24-hour intragastric pH. *Pharmacol Res* 1992; 25(suppl.2):202-203. Abstract.
59. Király Á, Matus Z, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. The beta-carotene induced gastric cytoprotection and its levels in the gastric mucosa in indomethacin (IND) treated rats. *Z Gastroenterol* 1992; 30:290 Abstract.
60. Sütő G, Király Á, **Vincze Á**, Jávör T, Mózsik G. Biphasic effect of epinephrine on the ethanol-induced gastric mucosal damage of rats. *Z Gastroenterol* 1992; 30:301 Abstract.
61. Abdel-Salam OME, Szolcsányi J, **Vincze Á**, Gasztonyi B, Mózsik G. The effect of surgical, chemical vagotomy and afferent nerve stimulation on the H^+ ion back diffusion and gastric mucosal damage caused by acidified salicylates in rats. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:245 Abstract.
62. Hunyady B, **Vincze Á**, Pakodi F, Nagy L, Mózsik G. Alimentary and circadian changes of intragastric acidity and serum gastrin concentration in hyperacid patients. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:236-237. Abstract.
63. Karádi O, Bódis B, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. Effect of acute surgical vagotomy on indomethacin induced colon mucosal damage in rats. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:240-241. Abstract.
64. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Bódis B, Király Á, Karádi O, Nagy L, Sütő G, Szolcsányi J, **Vincze Á**. Correlations between the vagal nerve, vascular permeability and gastric mucosal

cAMP in rats treated with HCl, ethanol, acidified aspirin and indomethacin. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:235-236. Abstract.

65. **Vincze Á**, Karádi O, Király Á, Matus Z, Sütő G, Tóth G, Mózsik G. Carotenoids and gastric cytoprotection: Experimental and clinical observations. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:240 Abstract.

66. Abdel-Salam OME, **Vincze Á**, Karádi O, Szolcsányi J, Mózsik G. The effect of the capsaicin analogue "Resiniferatoxin" on gastric mucosal damage induced by different necrotizing agents in the rat. *Z Gastroenterol* 1994; 32:277 Abstract.

67. Hunyady B, Juricskay I, Pakodi F, **Vincze Á**, Nagy L, Mózsik G. A new statistical method for clinical evaluation of the intragastric pH-metry, *Gut* 1994; 35(Suppl.4):A206 Abstract.

68. Kovács K, Rumi Gj, Matus Z, Tóth G, **Vincze Á**, Mózsik G. Changes of the serum retinoid levels in patients with malignant gastrointestinal diseases. *Z Gastroenterol* 1994; 32:95 Abstract.

69. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Bódis B, Karádi O, Fiegler M, Nagy L, **Vincze Á**. Atropine-induced changes in the equilibrium of the gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy system. *Can J Physiol Pharm* 1994; 72:22.1.52 Abstract.

70. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Bódis B, Fiegler M, Karádi O, Nagy L, **Vincze Á**. Atropine-induced changes in the equilibrium between gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy system in the pylorus-ligated plus atropine-treated rats. *Z Gastroenterol* 1994; 32:298 Abstract.

71. Mózsik G, **Vincze Á**, Király Á, Karádi O, Nagy L, Sütő G. Gastric mucosal biochemistry of indomethacin (IND)-induced gastric ulcer in rats with intact vagal nerve. *Gut* 1994; 35(Suppl.4):A208 Abstract.

72. Mózsik G, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**. Subcellular mechanisms of PGI₂-induced gastric cytoprotection in rats. *Digestion* 1994; 55(Suppl. 2):28 Abstract.

73. **Vincze Á**, Király Á, Nagy L, Sütő G, Mózsik G. Different mechanisms of actions of gastric mucosal cytoprotection by PGI₂ and β -carotene in acid-dependent and not acid-dependent experimental models. *Digestion* 1994; 55(Suppl. 2):47-48. Abstract.

74. **Vincze Á**, Király Á, Nagy L, Sütő G, Tóth G, Mózsik G. Carotenoids and gastric cytoprotection: experimental and clinical observations. *Z Gastroenterol* 1994; 32(5):108 Abstract.

75. Mózsik G, Sütő G, Király Á, **Vincze Á**, Abdel-Salam OME, Karádi O. Cholinergic, gastrinergic, histaminergic and metabolic pathways of PGI₂-induced gastric cytoprotection in ethanol-induced mucosal damage in rats. *Gastroenterology* 1995; 108:A171 Abstract.

76. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Sütő G, Király Á, **Vincze Á**. Acetylcholine, pentagastrin, histamine and 2,4-dinitrophenol stimulate PGI₂-induced gastric cytoprotection in

ethanol-treated rats. *Z Gastroenterol* 1995; 33:301 Abstract.

77. Nagata M, **Vincze Á**, Kusstatscher S, Szabo S. The effect of sucralfate on experimental ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108:A173 Abstract.

78. Szabo S, Fox JG, Kusstatscher S, Nagata M, **Vincze Á**, Taylor NS. A new animal model: *H. pylori*-induced gastritis in standard Sprague-Dawley rats. *Gastroenterology* 1995; 108:A230 Abstract.

79. **Vincze Á**, Kusstatscher S, Satoh H, Szabo S. Additive effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) and lansoprazole on chronic duodenal ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1995; 108:A762 Abstract.

80. **Vincze Á**, Abdel-Salam OME, Király Á, Debreceni B, Sütő G, Mózsik G. Comparative biochemistry of gastric mucosal damage produced in ethanol and HCl-treated rats with intact vagus nerve. *Z Gastroenterol* 1995; 33:315 Abstract.

81. Gasztonyi B, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Karádi O, Mózsik G. Biochemical backgrounds of the acid-dependent and nonacid-dependent acute gastric mucosal damage (injury) in the rats. *Dig Dis Sci* 1996; 41:432 Abstract.

82. Mózsik G, Bódis B, Király Á, Sütő G, Szabó I, **Vincze Á**. Biochemical differences of gastric mucosal protection produced by prostacyclin and β -carotene in rats treated with ethanol and HCl. *Dig Dis Sci* 1996; 41:434 Abstract.

83. Rumi G, Matus Z, Tóth G, **Vincze Á**, Mózsik G. Changes of the serum retinoid levels in patients with malignant gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci* 1996; 41:437 Abstract.

84. Sandor Z, **Vincze Á**, Szabo S. The protective effect of a recently isolated gastric peptide in acute and chronic gastroduodenal injury. *FASEB J* 1996; 10:A171 Abstract.

85. Sandor Z, **Vincze Á**, Jadus MR, Domek MJ, Wyle FA, Tarnawski A, Szabo S. Effect of *Vac+* and *Vac-* *Helicobacter pylori* supernatants on the bioactivity of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in vitro. *Gastroenterology* 1996; 110:A249 Abstract.

86. Szabo S, Sandor Z, **Vincze Á**, Kusstatscher S, Sakoulas G. Role of basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1996; 41:438 Abstract.

87. Szabo S, Levin ER, **Vincze Á**, Pedram A, Sandor Z, Jadus MR. Endothelin release and expression of immediate early genes in the early stage of duodenal ulceration. *Gastroenterology* 1996; 110:A267 Abstract.

88. **Vincze Á**, Nagata M, Sandor Z, Szabo S. ELISA and Western blot studies with basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in experimental duodenal ulcer development and healing. *Dig Dis Sci* 1996; 41:450 Abstract.

89. **Vincze Á**, Sandor Z, Nagata M, Tarnawski A, Szabo S. The role of endogenous basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in experimental duodenal ulcer

development and healing. Gastroenterology 1996; 110:A287 Abstract.

90. Vincze Á, Sandor Z, Pedram A, Levin ER, Szabo S. Organ specific early endothelin release in cysteamine-induced duodenal ulceration in rats. FASEB J 1996; 10:A171 Abstract.

91. Vincze Á, Wyle FA, Domek MJ, Sandor Z, Jadus MR, Tarnawski A, Szabo S. *Helicobacter pylori* supernatants interfere with growth and proliferative response of fibroblasts to bFGF and PDGF. Gastroenterology 1996; 110:A286 Abstract.

92. Gombos Z, Vincze Á, Sandor Z, Hagar J, Szabo S. The role of endothelins in the healing of experimental duodenal ulcers. Gastroenterology 1997; 112:A129 Abstract.

93. Rumi G, Szabó I, Matus Z, Tóth G, Vincze Á, Mózsik G. Serum carotenoids in patients with colorectal polyp and gastrointestinal malignancies. Z Gastroenterol 1997; 35:400 Abstract.

94. Sandor Z, Vincze Á, Jadus MR, Dohoczky C, Erceg D, Brajsa K, Kolega M, Szabo S. The protective effect of newly isolated peptide PL-10 in the iodoacetamide colitis model in rats. Gastroenterology 1997; 112:A400 Abstract.

95. Szabo S, Iaquinto G, Giardullo N, Nagy L, Morales RE, Vincze Á, Pedram A, Levin ER. Elevated serum endothelin-1 is noninvasive indicator of acute gastric but not duodenal ulceration: animal models and human data. Gastroenterology 1997; 112:A303 Abstract.

96. Szabo S, Folkman J, Vincze Á, Sandor Z, Gombos Z. Modulation of vascular factors by VEGF/VPF is sufficient for chronic ulcer healing and acute gastroprotection. Gastroenterology 1997; 112:A303 Abstract.

97. Vincze Á, Domek MJ, Gombos Z, Sandor Z, Jadus MR, Sundell C, Szabo S, Tarnawski A, Wyle FA. Inhibition of cell proliferation by *Helicobacter pylori* supernatants and lysates might be a mechanism in delayed ulcer healing. Z Gastroenterol 1997; 35:412 Abstract.

98. Vincze Á, Domek MJ, Gombos Z, Sandor Z, Jadus MR, Sundell C, Szabo S, Tarnawski A, Wyle FA. Inhibition of cell proliferation by *Helicobacter pylori* supernatants and lysates might be a mechanism in delayed ulcer healing. Gastroenterology 1997; 112:A323 Abstract.

11.2. Cikkek

1. Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Vincze Á, Tóth G, Mózsik G. Effect of atropine, $\text{PGF}_{2\alpha}$ and cimetidine on the β -carotene induced gastric cytoprotection in ethanol-treated rats. Acta Physiol Hung 1989; 72:221-224.

2. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Vincze Á. A pharmacological approach to cellular mechanisms of PGI_2 -induced gastric cytoprotection on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. Acta Physiol Hung 1989; 73:207-211.

3. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Tóth G, Vincze Á. Cellular energy status of the gastric mucosa and gastric mucosal prevention by vitamin A in indomethacin treated rats. Int J Tiss Reac 1989; 11:65-71.

4. Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, **Vincze Á**, Mózsik G. Similarities and differences in the cytoprotection induced by PGI₂ and beta-carotene in experimental ulcer. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:155-158.
5. **Vincze Á**, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Tigyi A, Tóth G, Zsoldos T, Mózsik G. The free radical mechanisms in β -carotene induced gastric cytoprotection in HCl model. *Acta Physiol Hung* 1989; 73:351-355.
6. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Patty I, Sütő G, **Vincze Á**. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. II. A model study of stress induced injury to gastric mucosa in rats. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 597:264-281.
7. Nagy L, Mózsik G, **Vincze Á**, Sütő G, Hunyady B, Rinfel J, Past T, Jávör T. Effects of a novel Hungarian antacid containing Al and Mg (Tisacid) on mucosal prostaglandin generation and oxygen free radicals in normal rats. *Drugs Exptl Clin Res* 1990; 16:197-203.
8. Berő T, Jávör T, Nagy L, **Vincze Á**. Gastrointestinalis mellékhatások naproxen-nátrium (Apranax) kezelés során. (Gastrointestinal side-effects of Apranax therapy). *Lege Artis Medicinae* 1991; 1(Suppl.1):42-47.
9. Hunyady B, **Vincze Á**, Garamszegi M, Cziráki A, Mózsik G. Effect of ranitidine, famotidine and vitamin A on gastric acidity studied by a new computerized intragastric pH-metry system. *Exp Clin Gastroenterol* 1991; 1:365-369.
10. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Sütő G, Tóth G, **Vincze Á**. Failure of prostacyclin, β -carotene, atropine and cimetidine to produce gastric cyto- and general mucosal protection in surgically vagotomized rats. *Life Sci* 1991; 49:1383-1389.
11. Mózsik G, Sütő G, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, **Vincze Á**, Zsoldos T. Oxygen free radicals and gastric mucosal damage in rats treated with ethanol and HCl. *Eur J Gastroenterol* 1991; 3:757-761.
12. **Vincze Á**, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, Tóth G, Zsoldos T, Mózsik G. The role of oxygen related free radicals in β -carotene and prostacyclin induced gastric cytoprotection in rats. *Eur J Gastroenterol* 1991; 3:175-179.
13. Berő T, Nagy L, Jávör T, **Vincze Á**. Measurement of non-steroid antiinflammatory drugs induced gastric microbleeding. *Acta Physiol Hung* 1992; 80:281-287.
14. Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. Acute and chronic surgical vagotomy and gastric mucosal vascular permeability in ethanol treated rats. *Acta Physiol Hung* 1992; 80:219-224.
15. Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G, Matus Z, Mózsik G. Correlations between the cytoprotective effect of β -carotene and its gastric mucosal level in indomethacin-treated rats with or without acute surgical vagotomy. *Acta Physiol Hung* 1992; 80:213-218.
16. Mózsik G, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**. ATP breakdown and resynthesis in the development of gastrointestinal mucosal damage and its prevention in animals and human. (An overview of 25 years ulcer research studies). *Acta Physiol Hung* 1992; 80:39-80.

17. Mózsik G, Sütő G, **Vincze Á**. Correlations between the acute chemical and surgical vagotomy-induced gastric mucosal biochemistry in rats. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(Suppl.1.):S135-S139.
18. Mózsik G, Király Á, Garamszegi M, Jávör T, Nagy L, Németh A, Sütő G, **Vincze Á**. Mechanisms of vagal nerve in gastric mucosal defense: unchanged gastric emptying and increased vascular permeability. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(Suppl.1.):S140-S144.
19. Sütő G, Király Á, **Vincze Á**, Mózsik G. Effect of acute surgical vagotomy on the mucosal content of 6-keto-PGF_{1 α} , PGE₂ and glutathione after intragastric 96% ethanol treatment in rats. *Acta Physiol Hung* 1992; 80:205-211.
20. **Vincze Á**, Patty I, Jávör T, Pár A. Clinical evidence of hepatoprotection induced by ursodeoxycholic acid. *Acta Physiol Hung* 1992; 80:369-374.
21. **Vincze Á**, Király Á, Sütő G, Mózsik G. Is acute surgical vagotomy an aggressor to gastric mucosa in pylorus ligated rats with and without indomethacin treatment? *Acta Physiol Hung* 1992; 80:195-203.
22. Horváth I, Juricskay I, Mezey B, **Vincze Á**, Mózsik G. Effects of the cold pressor test in healthy and hyperacid subjects. *J Physiol (Paris)* 1993; 87:375-378.
23. Mózsik G, Karádi O, Király Á, Matus Z, Sütő G, Tóth G, **Vincze Á**. Vagal nerve and the gastric mucosal defense. *J Physiol (Paris)* 1993; 87:329-334.
24. Mózsik G, Garamszegi M, Karádi O, Király Á, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**. Correlation between the gastric mucosal biochemistry, vascular permeability and mucosal protection produced by cytoprotective and antisecretory doses of atropine and cimetidine in rats treated with indomethacin. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:205-215.
25. **Vincze Á**, Király Á, Sütő G, Mózsik G. Changes of gastric mucosal biochemistry in ethanol-treated rats with and without acute surgical vagotomy. *J Physiol (Paris)* 1993; 87:339-341.
26. **Vincze Á**, Garamszegi M, Karádi O, Király Á, Nagy L, Sütő G, Tóth G, Mózsik G. Cellular energy status of the gastric mucosa and gastric mucosal damage prevention by vitamin A in indomethacin-treated rats. *Exp Clin Gastroenterol* 1993; 3:199-204.
27. Hunyady B, Cziráki A, **Vincze Á**, Garamszegi M, Nagy L, Jávör T. A Tisacid[®] szuszpenzió és tabletta savkötő képességének vizsgálata intragasztrikus pH-méréssel hiperacid betegekben. (Investigation of Tisacid[®] tablet or suspension in hyperacid patients using intragastric pH-metry.). *Orv Hetil* 1994; 135:1353-1356.
28. Hunyady B, **Vincze Á**, Nagy L, Cziráki A, Garamszegi M, Jávör T, Mózsik G. Prospective, controlled clinical study of a Hungarian Al-Mg-containing antacid using intragastric pH-metry. *Exp Clin Gastroenterol* 1994; 4:21-27.
29. Karádi O, Bódis B, Király Á, Abdel-Salam OME, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. Surgical

vagotomy enhances the indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. *Inflammopharmacology* 1994; 2:389-399.

30. Mózsik G, Hunyady B, Garamszegi M, Németh A, Pakodi F, **Vincze Á**. Dynamism of cytoprotective and antiseecretory drugs in patients with unhealed gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:S88-S92.

31. Szabo S, Kusstatscher S, Sakoulas G, Sandor Z, **Vincze Á**, Jadus MR. Growth factors: New 'endogenous drugs' for ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(Suppl.210):15-18.

32. **Vincze Á**, Pár A, Patty I. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid treatment in a case of chronic hepatitis C associated with severe cholestasis. *Hepatology Rapid Literature Review* 1995; 25(7):IX

33. Gasztonyi B, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Karádi O, Mózsik G. A comparative study on the adenine nucleotide metabolism of acid-dependent and non-acid-dependent acute gastric mucosal injury in the rat. *Inflammopharmacology* 1996; 4:351-360.

34. Hunyady B, Juricskay I, Nagy L, Garamszegi M, **Vincze Á**, Mózsik G. Statistical interpretation of the antiseecretory effect of famotidine measured by intragastric pH-metry. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:449-456.

35. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Bódis B, Karádi O, Király Á, Sütő G, Rumi Gj, Szabó I, **Vincze Á**. Gastric mucosal preventive effects of prostacyclin and β -carotene, and their biochemical effects in rats treated with ethanol and HCl at different doses and time intervals after administration of necrotizing agents. *Inflammopharmacology* 1996; 4:361-378.

36. **Vincze Á**, Nagata M, Sandor Z, Szabo S. ELISA and Western blot studies with basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in experimental duodenal ulcer development and healing. *Inflammopharmacology* 1996; 4:261-265.

11.3. Könyvfejezetek

1. Mózsik G, Czeglédi B, Sütő G, **Vincze Á**, Zsoldos T. Effects of atropine and cimetidine administered in cytoprotective and antiseecretory doses. In: *Oxygen Free Radicals and Tissue Injury*. Matkovics B, Boda D, Kalász H, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988:225-234.

2. Mózsik G, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G, Zsoldos T. Correlations between the oxygen free radicals, membrane-bound ATP-dependent energy systems in relation to development of ethanol- and HCl-induced gastric mucosal damage and of β -carotene-induced gastric cytoprotection. In: *Free Radicals in Digestive Diseases*. Tsuchiya M, (Ed.) Amsterdam: Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical Division), 1988:111-116.

3. Sütő G, **Vincze Á**, Zsoldos T, Mózsik G. Correlation between free radicals and the development of ethanol-induced gastric mucosal damage. In: *Oxygen Free Radicals and the Tissue Injury*. Matkovics B, Boda D, Kalász H, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988:357-364.

4. **Vincze Á**, Sütő G, Zsoldos T, Mózsik G. Correlations between the oxygen free radicals and the prostacyclin-methylester- β -cyclodextrin complex (PCCD) induced gastric

cytoprotective effect in experimental ulcer. In: Oxygen Free Radicals and Tissue Injury. Matkovics B, Boda D, Kalász H, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988:389-395.

5. Mózsik G, Fiegler M, Garamszegi M, Jávör T, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G, Zsoldos T. Mechanisms of gastric mucosal cytoprotection. I. Time-sequence analysis of gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy systems, oxygen free radicals and macroscopically appearance of gastric cytoprotection by PGI_2 and β -carotene in HCl model of rats. In: Medical, Biomedical and Chemical Aspects of Free Radicals. Hayaishi O, Niki E, Kondo M, Yoshikawa T, (Eds.) Amsterdam: Elsevier Science Publisher, B.V. 1989:1421-1425.

6. Mózsik G, Garamszegi M, Fiegler M, Nagy L, Sütő G, **Vincze Á**, Zsoldos T, Jávör T. Mechanisms of mucosal injury in the stomach. II. Time-sequence analysis of gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy systems, oxygen free radicals and appearance of gastric mucosal damage. In: Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals. Hayaishi O, Niki E, Kondo M, Yoshikawa T, (Eds.) Amsterdam: Elsevier Science Publisher, B.V. 1989:1427-1431.

7. Mózsik G, Sütő G, **Vincze Á**. Correlations between free radicals and membrane-dependent energy systems in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. In: Ulcer Disease: New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology. Szabo S, Pfeiffer CJ, (Eds.) Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989:15-27.

8. Mózsik G, Fiegler M, **Vincze Á**, Szakály S, Széles G. Actualities in the nutritional state of Hungary. In: Az integrált élelmiszergazdaság biológiai és gazdasági alapjainak feltárása a Dél-Dunántúlon. (Approach to the Biological and Economical Basis of Integrated Food Industry in South Transdanubia.). Széles G, Szakály S, Csató L, Mózsik G, (Eds.) Kaposvár: Pannon Agrártudományi Egyetem Állattenyésztési Kar, 1992:17-36.

9. Mózsik G, Karádi O, Király Á, Matus Z, Sütő G, **Vincze Á**, Tóth G. Retinoids as scavengers and gastric cytoprotection in animals, human beings and patients with peptic ulcer. In: Oxygen Free Radicals and Scavengers in the Natural Sciences. Mózsik G, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, **Vincze Á**, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1993:329-338.

10. **Vincze Á**, Matus Z, Tóth G, Mózsik G. Changes of the serum carotenoid levels in patients with malignant diseases. In: Oxygen Free Radicals and Scavengers in the Natural Sciences. Mózsik G, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, **Vincze Á**, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1993:323-327.

11. Mózsik G, Bódis B, Garamszegi M, Karádi O, Király Á, Nagy L, Sütő G, Tóth G, **Vincze Á**. Role of the vagal nerve in the development of gastric mucosal injury and its prevention by atropine, cimetidine, β -carotene and prostacyclin in rats. In: Neuroendocrinology of Gastrointestinal Ulceration. Szabo S, Taché Y, Glavin GB, (Eds.) New York: Plenum Press, 1995:175-190.

12. Szabo S, Tarnawski A, **Vincze Á**, Nagy L, Glavin G, Kusstatscher S. Isolated gastric mucosal cells and glands as models for mechanistic and pharmacologic studies of acute injury. In: Experimental Models of Mucosal Inflammation. Gaginella TS, (Ed.) Boca Raton, FL: CRC Press, 1996:43-65.

13. Szabo S, Sandor Z, **Vincze Á**, Domek MJ, Jadus MR, Tarnawski A, Wyle FA. In vitro effects of *vac+* and *vac-* *H. pylori* on the cell proliferative response to bFGF and PDGF. In: Molecular Biological Approach to Peptic Ulcer Disease. Terano A, Kitajima M, Szabo S, (Eds.) Tokyo, Japan: Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. 1996:57-60.
14. Gasztonyi B, Bódis B, Karádi O, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Mózsik G. What are the common characteristics and biochemical factors in the development of an acid-dependent and a nonacid-dependent gastric mucosal damage? In: Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. From basic science to clinical practice (1971-1995). Mózsik G, Nagy L, Király Á, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1997:171-177.
15. Gasztonyi B, Király Á, Sütő G, **Vincze Á**, Karádi O, Mózsik G. A comparative study on the adenine nucleotide metabolism of acid-dependent and non-acid-dependent acute gastric mucosal injury in the rat. In: Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract. Mózsik G, Nagy L, Pár A, (Eds.) Kluwer Academic Publishers, 1997:107-116.
16. Mózsik G, Abdel-Salam OME, Bódis B, Karádi O, Király Á, Sütő G, Rumi Gj, Szabó I, **Vincze Á**. Gastric mucosal preventive effects of prostacyclin and β -carotene, and their biochemical effects in rats treated with ethanol and HCl at different doses and time intervals after administration of necrotizing agents. In: Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract. Mózsik G, Nagy L, Pár A, (Eds.) Kluwer Academic Publishers, 1997:33-50.
17. Rumi G, Matus Z, Tóth G, **Vincze Á**, Mózsik G. Is only vitamin A activity necessary to the chemopreventive effect of carotenoids? In: Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. From basic science to clinical practice (1971-1995). Mózsik G, Nagy L, Király Á, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1997:377-382.
18. Rumi G, Kovács K, Matus Z, Tóth G, **Vincze Á**, Mózsik G. Serum carotenoids and malignant gastrointestinal diseases in patients. In: Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract. Mózsik G, Nagy L, Pár A, (Eds.) Kluwer Academic Publishers, 1997:349-355.
19. Szabo S, **Vincze Á**, Sandor Z, Kusstatscher S, Sakoulas G, Satoh H. Role of basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in ulcer healing. In: Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract. Mózsik G, Nagy L, Pár A, (Eds.) Kluwer Academic Publishers, 1997:63-70.
20. **Vincze Á**, Nagata M, Sandor Z, Szabo S. ELISA and Western blot studies with basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in experimental duodenal ulcer development and healing. In: Biochemical pharmacology as an approach to gastrointestinal disorders. Gaginella TS, Mózsik G, Rainsford KD, (Eds.) Kluwer Academic Publishers, 1997:297-301.
21. **Vincze Á**, Király Á, Sütő G, Karádi O, Mózsik G. Role of neurohumoral and local mucosal factors in β -carotene-induced gastroprotection in the rat. In: Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. From basic science to clinical practice (1971-1995). Mózsik G, Nagy L, Király Á, (Eds.) Budapest: Akadémiai Kiadó, 1997:265-273.

11.4. Szerkesztett könyv

1. Mózsik G, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, and **Vincze Á.** (Eds.) Oxygen Free Radicals and Scavengers in the Natural Sciences. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1993.

11.5. Kongresszusi előadások jegyzéke

11.5.1. Magyar nyelven

- Vincze Á,** Sütő G, Jávor T, et al. A prostacyclin ciklodextrán (PCCD) gyomorcitoprotektív és gyomorsav szekrécióra gyakorolt hatásának vizsgálata patkányban (Examination of the cytoprotective and gastric secretory effect of prostacyclin cyclodextrane (PCCD) in rat). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 27. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1985. május
- Vincze Á,** Jávor T, Sütő G, et al. A prostacyclin β -methyl cyclodextrin complex (PCCD) cytoprotektív hatása és az oxigén szabadgyökök közötti kapcsolat kísérletes gyomorfekélyben (The interrelationships between the cytoprotective effect of prostacyclin β -methyl cyclodextrin complex (PCCD) and the oxygen free radicals in experimental gastric ulcer model). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 28. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1986. május
- Vincze Á,** Sütő G, Tóth G, et al. A β -karotin, a citoprotekció és a szabadgyökök kapcsolata kísérletes fekélymodellben (The interrelationships between β -carotene-induced cytoprotection and the free radicals in experimental ulcer model). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 29. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1987. május
- Vincze Á,** Sütő G, Jávor T, et al. Összefüggések a β -karotin gyomorcitoprotektív hatása és a szabadgyök-mechanizmusok között kísérletes fekélymodellben. Magyar Élettani Társaság 52. Vándorgyűlése, Pécs, 1987. július 5-8.
- Vincze Á,** Garamszegi M, Nagy L, et al. A gyomormukóza PGE₂ szintjének vizsgálata indomethacin fekélymodellben a β -karotin okozta citoprotekció ideje alatt (The evaluation of gastric mucosal level of PGE₂ during β -carotene-induced cytoprotection in indomethacin ulcer model). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 30. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1988. május
- Vincze Á,** Garamszegi M, Jávor T, et al. Összefüggések a gyomornyálkahártya PGE₂ szintjének és a β -karotin okozta gyomorcitoprotekció között indomethacin modellben. Magyar Élettani Társaság 53. Vándorgyűlése, Szeged, 1988. július 2-5.
- Vincze Á,** Sütő G, Zsoldos T, et al. Az oxigén szabadgyök rendszer szerepének összehasonlítása a β -karotin illetve a PGI₂ adásával létrehozott gyomorcitoprotekcióban. III. Szabadgyök és Szövetkárosodás Konferencia, Szeged, 1989. január 12-14.
- Vincze Á,** Garamszegi M, Király Á, et al. Összefüggések a β -karotin citoprotekció és a gyomor vaszkuláris permeabilitása között különböző idejű karotin előkezelés során (Interrelationships between the β -carotene-induced cytoprotection and the gastric vascular permeability during different timing of carotene-pretreatment). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 31. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1989. május
- Vincze Á,** Bódis B, Garamszegi M, et al. A prosztaglandinok és a β -karotin citoprotektív hatása közötti összefüggés vizsgálata alkoholos fekélymodellben intakt n. vagus mellett és akut sebészi vagotómia után (The interrelationships between the cytoprotective effects of prostaglandins and β -carotene in ethanol model with intact vagal nerve and after acute surgical vagotomy). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 32. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1990. május
- Vincze Á,** Király Á, Sütő G, et al. Biochemical and microvascular changes during β -carotene-induced cytoprotection. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság

33. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1991. május

Vincze Á, Patty I, Pár A, et al. Ismeretlen eredetű cholestasis anti-HCV antitest pozitivitással. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XXXVIII. Vándorgyűlése, Kaposvár, 1991. június 16-18.

Vincze Á, Patty I, Jávör T. Ismeretlen eredetű cholestasis anti-HCV antitest pozitivitással. POTE Tudományos Ülés, 1991. április 29.

Vincze Á, Király Á, Nagy L, et al. Carotenoids and gastric cytoprotection: experimental and clinical observations. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 36. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1994. május

Vincze Á, Domek MJ, Gombos Z, et al. Inhibition of cell proliferation by *Helicobacter pylori* supernatants and lysates might be a mechanism in delayed ulcer healing. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 39. Nagygyűlése, Balatonaliga, 1997. május

11.5.2. Angol nyelven

Vincze Á, Czeglédi B, Sütő G, et al. Mucosal protective effect of atropin, $\text{PGF}_{2\alpha}$, cimetidine and gastric mucosal superoxide dismutase (SOD) activity and gastric ulcer healing in rats. Second World Conference on Inflammation, Monte Carlo, March 19-22, 1986.

Vincze Á, Garamszegi M, Jávör T, et al. The free radical mechanisms in β -carotene induced gastric cytoprotection in HCl model. Second International Symposium on Gastrointestinal Cytoprotection, Pécs, October 15-16, 1987.

Vincze Á, Garamszegi M, Jávör T, et al. Correlation between gastric mucosal lesions, vascular permeability and β -carotene-induced gastric cytoprotection in ethanol and indomethacin gastric ulcer models. Third World Conference on Inflammation, Monte Carlo, March 15-18, 1989.

Vincze Á, Garamszegi M, Jávör T, et al. Biochemical background of β -carotene-induced gastric cytoprotection in rat treated with HCl. 2nd Joint Meeting of the Italian and Hungarian Pharmacological Society, Budapest, Hungary, 1990

Vincze Á, Sütő G, Tóth G, et al. Similarities and differences in the cytoprotection induced by PGI_2 and β -carotene in experimental ulcer. 9th World Congress of Gastroenterology, Sydney, Australia, August 26-31, 1990.

Vincze Á, Sütő G, Tóth G, et al. The role of gastric mucosal energy systems and antioxidant mechanisms in the development of experimentally induced gastric mucosal lesions. Role of Free Radicals in Biological Systems, Balatonaliga, Hungary, May 11-13, 1991.

Vincze Á, Király Á, Sütő G, et al. Acute surgical vagotomy is an aggressor of gastric mucosa. Third International Symposium on Gastrointestinal Cytoprotection, Pécs, October 7-8, 1991.

Vincze Á, Patty I, Pár A, et al. Clinical evidence of hepatoprotection induced by ursodeoxycholic acid. Third International Symposium on Gastrointestinal Cytoprotection, Pécs, October 7-8, 1991.

Vincze Á, Garamszegi M, Király Á, et al. The β -carotene induced cytoprotection does not depend on the mucosal prostaglandin synthesis and the microvascular injury. [Abstract] Exp Clin Gastroenterol 1991;1:7

Vincze Á, Garamszegi M, Sütő G, et al. Biochemical background of β -carotene-induced gastric cytoprotection in rats treated with HCl. 2nd Symposium on Experimental Ulcer Disease, Zagreb, Croatia, November 19-23, 1990.

Vincze Á, Király Á, Sütő G, et al. Correlations between non-protein sulphydryls, cyclic AMP, prostaglandins and vascular permeability during β -carotene-induced gastric cytoprotection in ethanol model of rats. 7th International Conference on Experimental

Ulcer, Berlin, Germany, October 15-18, 1991

- Vincze Á**, Király Á, Sütő G, et al. Biochemical comparison of β -carotene and PGI₂-induced gastric cytoprotection. First International Congress of Worldwide Hungarian Medical Academy, Balatonaliga, Hungary, May 26-30, 1992.
- Vincze Á**, Király Á, Sütő G, et al. Changes in gastric mucosal biochemistry in ethanol-treated rats with and without acute surgical vagotomy. Third Congress of the International Brain-Gut Society, Florence, Italy, November 19-21, 1992.
- Vincze Á**, Karádi O, Király Á, et al. Carotenoids and gastric cytoprotection: Experimental and clinical observations. Fourth International Symposium on Experimental and Clinical Ulcer Disease, Zagreb, Croatia, November 18-21, 1993
- Vincze Á**, Karádi O, Király Á, et al. Vagal and adrenal functions are required for the β -carotene induced gastric cytoprotection. 10th World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, CA, October 2-7, 1994.
- Vincze Á**, Kusstatscher S, Sakoulas G, et al. The role of growth factors in ulcer healing and therapy. Forth U.S. - Canadian Congress of WHMA, October 21-23, 1994, Sarasota, Florida.
- Vincze Á**, Kusstatscher S, Satoh H, et al. Additive effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) and lansoprazole on chronic duodenal ulcer healing in rats. Digestive Disease Week, 95th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, May 14-17, 1995, San Diego, CA
- Vincze Á**, Nagata M, Sandor Z, et al. ELISA and Western blot studies with basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in experimental ulcer development and healing. Section of IUPHAR GI Pharmacology Symposium on Biochemical Pharmacology as an Approach to Gastrointestinal Disorders, October 12-14, 1995, Pécs, Hungary.
- Vincze Á**, Sandor Z, Pedram A, et al. Organ specific early endothelin release in cysteamine-induced duodenal ulceration in rats. 39th Annual Meeting of Western Pharmacology Society, January 27 - February 1, 1996, Tahoe City, CA.
- Vincze Á**, Sandor Z, Pedram A, et al. Organ specific early endothelin release in cysteamine-induced duodenal ulceration in rats. FASEB meeting, April, 1996, Washington, DC
- Vincze Á**, Wyle FA, Domek MJ, et al. Helicobacter pylori supernatants interfere with growth and proliferative response of fibroblasts to bFGF and PDGF. Digestive Disease Week, 96th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, May, 1996, San Francisco, CA
- Vincze Á**, Sandor Z, Nagata M, et al. The role of endogenous basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in experimental duodena Sandor Z, Szabo S. ELISA and Western blot studies with basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in experimental duodenal ulcer development and healing. Digestive Disease Week, 96th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, May, 1996, San Francisco, CA

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Mózsik Gyula professzornak, a Pécsi Orvostudományi Egyetem I.sz. Belklinika igazgatójának, akinek tanítása, irányítása, önzetlen szakmai segítségével e munka nem készülhetett volna el. Köszönöm neki, hogy még egyetemista éveimben érdeklődésemet a gasztroenterológiára irányította, felhívta figyelmemet a fekélybetegség tisztázatlan kérdéseire. Irányítása alatt volt szerencsém bekapcsolódni az I. sz. Belklinikán folyó tudományos munkába. Köszönöm, hogy pályám során mindvégig oktatót, irányított, értékes szakmai tanácsokkal látott el, és barátsággal biztatott. Elsősorban neki tartozom köszönettel azért is, hogy kijuthattam az Amerikai Egyesült Államokba, hogy ott kutató munkát végezhsek.

Köszönöm Dr. Szabó Sándor professzornak, a VA Medical Center, Long Beach, California Pathology and Laboratory Medicine Service igazgatójának, a University of California, Irvine, Departments of Pathology and Pharmacology professzorának azt a lehetőséget, hogy ösztöndíjasként nála dolgozhattam. Köszönöm önzetlen szakmai irányítását, tanácsait, melyek révén eredményesen végezhettem munkámat. A vezetése alatt álló kutatólaboratóriumban tanulhattam meg és alkalmazhattam számos modern metodikát.

Köszönettel tartozom Dr. Jávör Tibor professzor úrnak, a POTE, I.sz. Belklinika volt igazgatójának, hogy munkámat támogatta. Köszönöm továbbá Dr. Zsoldos Tibornak, a POTE Biológiai Intézet volt docensének, hogy a szabadgyökökkel kapcsolatos metodikákban segítséget nyújtott.

Köszönöm a laboratóriumokban dolgozó közvetlen munkatársaimnak segítségét, akikkel mindvégig együttműködve születhettek eredményeink.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni családom biztatását, türelmét, megértését, amelyet munkám során kaptam tőlük.